



# **First Canadian Symposium**

on Non-Gonococcal Urethritis and Human Trichomoniasis

## **Premier Symposium Canadien**

sur les urétrites non gonococciques et la trichomonase humaine

## **Erstes Kanadisches Symposium**

über nicht gonorrhoeische Urethritis und menschliche Trichomoniasis

Montreal 1959

edited by / rédigé par / herausgegeben von

**ZOLTAN GALLAI and LUCIEN SYLVESTRE**

Montreal - Canada



**BASEL (Schweiz)**

**S. KARGER**

**NEW YORK**

Parts 1 and 2 are simultaneously published as vol. 9 nos. 3-6 of  
UROLOGIA INTERNATIONALIS

and

Parts 3 and 4 as Supplement to  
vol. 149 of GYNAECOLOGIA.

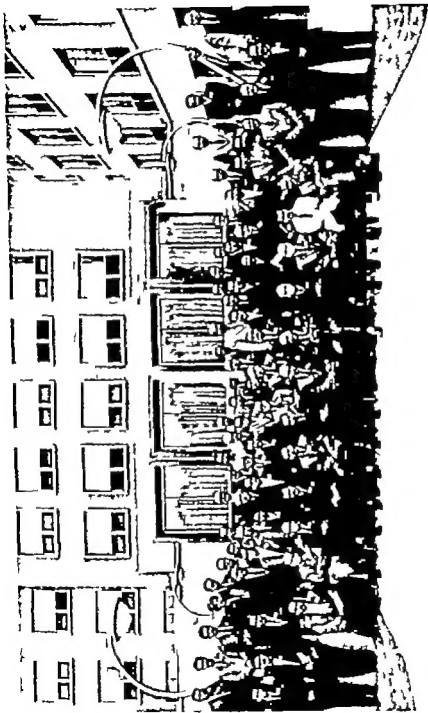
All rights including that of translation into foreign languages, reserved.  
Photomechanical reproduction (photocopy, microcopy) of this book or part of it without special  
permission of the publishers prohibited.



Copyright 1964 by B. Jürgens AG, Basel

Printed in Switzerland by Buchdruckerei Augustin Tschäli AG, Aarau, and  
Buchdruckerei Werner, Buchhof AG, Basel

Charles-Albert Schärer, Basel and Seiner, CH-4101, Basel



Les Délégués

The Delegates



# HONORARY COMMITTEE — COMITÉ D'HONNEUR

## Chairman — Président

PUL BOURQUE, M.D. General Director of Notre-Dame Hospital Directeur Général de l'Hôpital Notre Dame

## Members — Membres

The Honourable L'Honorable WALDO J. MONTFORT, Minister of National Health and Welfare Ministre de la Santé Nationale et du Bien-Être Social.

The Honourable — L'Honorable ARTHUR LACLERCQ, M.D., Minister of Health of the Province of Quebec Ministre de la Santé de la Province de Québec.

HIS WORSHIP Son Honneur SAINT-FORMENT, Mayor of the City of Montreal Maire de la Ville de Montréal.

WILSON BOND, M.D. Dean of the Faculty of Medicine, University of Montreal Doyen de la Faculté de Médecine Université de Montréal.

LEON G. STURDIVANT, M.D., Dean of the Faculty of Medicine McGill University Doyen de la Faculté de Médecine Université McGill

ARMAND FRAPPEL, M.D. Dean of the School of Hygiene and Director of the Institut of Microbiology and Hygiene of the University of Montreal Doyen de l'École d'Hygiène et Directeur de l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de l'Université de Montréal.

THOMAS FARRER, M.D. Delegate of the Canadian Medical Association Délégué de l'Association Médicale Canadienne

PIERRE SUTIN, M.D. Delegate of Délégué de L'Association des Médecins de Langue Française du Canada.

CHARLES E. HERRICK, M.D., Délégué de Delegate of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

F. P. McILVA, M.D. Delegate of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Délégué de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada.

CLYDE E. CRAIG, M.D. Délégué de Delegate of The Canadian Dermatological Association.

J. L. P. BOURQUE, M.D. Délégué de Delegate of The Canadian Urological Association.

CLAUDE CHAPMAN, M.D. Delegate of the College of General Practice of Canada Délégué du Collège de Médecine Générale du Canada.

HENRI MARTEL, M.D. Delegate of the College of Physicians and Surgeons of the Province of Quebec Délégué du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec.

J. J. LAURIEUX, M.D. Delegate of Délégué de La Société d'Obstétrique de la Province de Québec.

C. L. M.D. Delegate of Délégué de L'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de la Province de Québec.

ALAN COHEN, M.D. Director of the Board of Health of the City of Montreal Directeur de Service de Santé de la Ville de Montréal.

J. P. L. M.D. Delegate of Délégué de La Société Médicale de Montréal.

L. A. M.D. Delegate of Délégué de The Montreal Dermatological Association.

CLAUDE S. S. M.D. Delegate of Délégué du Club d'Urologie de Montréal.

# ORGANIZING COMMITTEE — COMITÉ D'ORGANISATION

Chairman / Président

LUCIEN SYLVESTRE

Secretary / Secrétaire

ZOLAN GALLAI

## Members / Membres

P. L. BOURGEOIS

JEAN-PAUL BEAULT

GAUDIAN CROQUETTE

JACQUES ETHEL

ZOLT FIKETE

LENE FORTIER

ALBERTO MARIN

GEORGE B. MAUGHAN

RENE SEMARD

## SPEAKERS AT THE SYMPOSIUM LES CONFÉRENCIERS DU SYMPOSIUM

E. ARINO

H. BAUER

J. M. BÉDOT

P. BERTRAND

J. BRINOU

F. B. CARTER

J. CASPAR

R. D. CATTERALL

G. CHAPPAZ

W. E. COOTE

G. W. CRONLA

A. DARBON

J. M. DESRANLEAU

F. DURAL

J. ETHEL

Z. FIKETE

L. G. FEO

L. FORTIER

M. A. FRITZ

Z. GALLAI

A. GETHELF

J. A. H. HANCOCK

A. HELMI

SHIGEO ISHII

S. EDNA IJUNKEA

C. P. JONES

B. H. KEAR

A. J. KATO

P. KOSTIO

A. B. KUPFERBERG

W. R. LANG

J. LEUTLER

M. MAGARA

D. G. McEWAN

H. MEYDORF

G. MOUNTARDER

T. NAKARA ABE

J. NAKAMURA

N. NAKANO

TH. NAGEMAN

B. NEYTONOFF

C. S. NICOL

F. NITTONO

G. OKAFERA

V. PAKACIO

ST. PARTISER

A. PERJU

P. POPORANTOV

A. PORTAL

H. ROCKE

M. ST. MARTIN

M. C. SHEPARD

A. SIBOUTET

L. SYLVESTRE

B. TALLMAN

M. TERRY

W. L. THOMAS

E. H. TOWLIN

A. WARPENACK

R. R. WILCO

J. O. WILLIAMS

V. H. YOUNGBLOOD

# Hôpital Notre Dame

Montréal 24

L'Hôpital Notre-Dame de Montréal a été fondé en 1880 pour le traitement des malades et l'enseignement des sciences médicales.

Depuis ses modestes débuts, il est resté non seulement au premier plan de l'avancement scientifique mais il a progressé d'une façon considérable.

Son affiliation à l'Université de Montréal lui permet de jouer un rôle prépondérant dans l'épanouissement de la médecine Canadienne d'expression Française. Les membres du Conseil d'administration et du Bureau médical conscients de l'importance du traitement des urétrites non-gonococciques et de la trichomonase humaine, m'ont autorisé d'offrir aux délégués de plus de treize pays l'hospitalité bien connue de Notre-Dame. Les journées du 21 et 22 septembre 1959 demeureront dans son histoire une page mémorable. La collaboration et l'enthousiasme du Comité d'organisation et des participants ont fait un succès de ce symposium.

Je prends la liberté, en cette modeste préface, de souligner d'une façon particulière l'activité et le dévouement inlassables du docteur LUCIEN SYLVESTRE et du docteur ZOLTAN GALLAI. Ils ont accompli en quelques mois un travail gigantesque.

A monsieur FRANÇOIS AVON, vice-président de la Maison Poulenc, j'adresse mes plus chaleureux remerciements pour sa très généreuse contribution financière.

À l'Honorable J. WALDO MONTETILL, ministre de la Santé Nationale et du Bien Être Social, je veux exprimer ma très vive reconnaissance pour son gracieux patronage.

Après de l'Honorable ARTHUR LECLERC, ministre de la Santé de la Province de Québec, je me fais l'interprète de notre gratitude pour l'octroi substantiel qui, maintenant, permet de diffuser dans toutes les parties du monde ce volume témoin du magnifique travail accompli en collaboration.

Je vous rappelle les mots de bienvenue de l'Honorable Sénateur SARTO L'OURNIER, maire de la Cité et avec lui, je formule le vœu que Montréal métropole du Canada, centre médical international puisse dans un avenir très prochain vous accueillir de nouveau.

Montréal, 1 octobre 1959



Paul Bourgeois, M.D.  
Directeur général de l'Hôpital Notre-Dame



PROVINCE DE QUÉBEC  
MINISTÈRE DE LA SANTÉ

CASB ET MS RE

Québec, le 27 octobre 1959

Mon cher docteur

C'est en consignait dans des recueils imprimés les travaux et les résumés des discussions qui ont lieu au cours des congrès scientifiques que l'on assure le développement des connaissances humaines leur diffusion et leur rayonnement.

Aussi est-ce avec plaisir que j'ai appris la nouvelle de votre décision de publier dans un volume le texte des différentes études présentées lors du *Premier Symposium canadien sur les vertébrales non-gonococciennes et la trichomonase humaine* tenu à l'Hôpital Notre Dame, les 21 et 22 septembre dernier.

De telles publications sont extrêmement fécondes et permettent à nos confrères des différentes disciplines médicales de se rendre compte de l'évolution de chacune et de conserver à portée de la main des documents scientifiques de haute tenue. Elles deviennent un véritable baromètre de la vie médicale de la Province de Québec, un registre de nos progrès scientifiques, un jalon important de l'évolution des recherches thérapeutiques.

Permettez moi de vous en féliciter

Arthur Leclerc, M D

Ministre de la Santé

Monsieur le docteur PAUL BOURGEOIS, M D

Directeur général, Hôpital Notre Dame, Montréal P Q



MINISTER OF NATIONAL HEALTH AND WELFARE  
OTTAWA, CANADA

It is my privilege to preface this issue of the proceedings of the First Canadian Symposium on non gonococcal urethritis and human trichomoniasis held in Montreal on September 21 and 22, 1969.

This report is both valuable and useful since it crystallizes the thinking of several groups of researchers and clinicians and of many others regarding the complex problems posed today by non-gonococcal urethritis and human trichomoniasis.

It is my hope that this Conference and report will help to provide a better understanding of these diseases and also promote further the international spirit of scientific cooperation and team work.

Wald J. Monteth  
Minister of National Health

## INTRODUCTION

L'amabilité de mes Collègues m'ayant désigné, lors du colloque de Reims, comme l'actuel président du Groupe International d'Etude de la Trichomonase Humaine, ceci me vaut l'honneur de présenter le recueil des rapports et communications discutés au Premier Symposium Canadien sur les Urétrites non-gonococciques j'y suis très sensible

NICOLLE a parlé du «Destin des maladies infectieuses». Il est évident que les «U.N.G.» revêtent de nos jours une importance croissante il n'y a cependant pas évidence que ces «blennorrhoides» dont DIDAY parlait déjà en 1906 soient plus fréquentes actuellement c'est parce que la grande vedette urétrale qu'était le gonocoque recule devant les antibiotiques que l'on aperçoit mieux que la scène n'est pas vide.

Le sujet vaut l'intérêt que lui portent vénéréologues, urologues et gynécologues la fréquence des U.N.G. et de leurs équivalents féminins dépasse souvent celle de la gonococcie, les problèmes étiologiques sont à peine posés la gravité des manifestations articulaires ou psychiques parfois associées est indéniable — tout ceci témoignant de notre impuissance thérapeutique.

Cette situation était bien apparue à l'Union Internationale contre le Péril Vénérien et les Tréponématoses qui avait organisé le Colloque tenu à Monaco en 1954 au cours duquel furent exposés les divers problèmes dont on attend la solution.

Parallèlement, au cours de ces dernières années, l'importance du Trichomonas Vaginalis en pathologie uréthro-génitale s'est affirmée personne ne doute plus maintenant que ce parasite — parfois saprophyte — ne soit plus souvent cause de vaginites désagréables et d'urétrites tenaces et qu'il puisse même modifier la flore cervicale ou végéter dans la prostate ou l'épididyme C'est pour faire le point sur la Trichomonase que le Pr G. CHAPPAZ avait organisé le remarquable Colloque de Reims, en 1957

Dans l'obscurité étiologique où nous sommes pour les U.N.G. la culpabilité du Trichomonas apparaît comme une certitude pour un nombre non négligeable de cas et — à Reims — la création du Groupe International d'Etude fut décidée afin de favoriser les liaisons entre les chercheurs intéressés et afin de susciter des travaux d'ensemble

C'est dans cette perspective que le « C.I.L.F.H. » se félicita de l'initiative des Spécialistes canadiens et leur apporta sa complète collaboration pour que soit placé à Montréal en 1953 un nouveau jalon sur la route de la recherche.

La remarquable réussite du Premier Symposium Canadien est due à l'éminent appui du Dr. J. A. L. BOUROUÏ, Directeur Général de l'Hôpital Notre-Dame, au travail et au prestige du Dr. LUCIEN SYLVESTRE, Président du Comité d'organisation, à l'activité inlassable et efficace du Dr. ZOLTAN CSELIK, Secrétaire, et au soutien total apporté par Monsieur FRANÇOIS AVON. Treize nations furent représentées, près de 300 médecins s'inscrivirent et, sous l'autorité des quatre présidents des séances, toute une série de rapports et de communications s'efforcèrent, comme on l'aura vu dans la présente Monographie, de faire le tour du sujet.

Soulignons, en particulier, les débats sur l'origine vénérienne de la Trichomonas, les discussions critiques sur les hypothèses étiologiques, le solide espoir apporté par les résultats d'un dérivé du nitroimidazole en tant qu'un traitement général des affections à Trichomonas.

Ce Symposium est le premier tenu sur ce secteur de la pathologie pour l'entier continent américain. nul doute qu'il ne marque un départ vers de nouveaux progrès et ce sera un juste honneur pour nos amis Canadien d'avoir suscité et de l'avoir si bien conduit au succès.

Pierre DUREL

# Index

## Part One — Première partie — Erster Teil

### CHAPTER I — CHAPITRE I — KAPITEL I

#### Main Lecture — Conférence magistrale — Hauptreferat

Krvo, A. J. (London):

Non-Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in the Male  
L'urétrite non gonococcique et la trichomonasose chez l'homme. — Nicht gonorrhoeische Urethritis und Trichomonaden-Erkrankungen beim Manne

1

### CHAPTER II — CHAPITRE II — KAPITEL II

#### Free Communications — Communications libres — Freie Vorträge

- SCOULET A. (Paris) Contribution à l'étologie des uréthrites non gonococciques masculines. Etiology of Non-Gonococcal Urethritis in the Male. Beitrag zur Ätiologie der nicht gonorrhoeischen männlichen Urethritis 20
- BAUER H. (Erlangen) Mikroskopischer Nachweis der manifesten und latenten Trichomonaden urogenital beim Manne. Microscopic Demonstration of Manifest and Latent Trichomonads urogenitalis in Males. Examen microscopique de la trichomonasose urogénitale chez l'homme 28
- KONTIC, P. (Belgrade) Importance de l'étude du trichomonas chez l'homme Importance of the Study of Trichomonas in Males. — Bedeutung der Trichomonadeninfektion beim Manne 45
- PICUJ A. (Bucarest) La valeur comparative des méthodes de diagnostic dans la trichomonasose uro-génitale Comparative Value of Diagnostic Methods in Urogenital Trichomoniasis. Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Methoden zur Diagnose der Trichomonasose 52
- COTTE, W. E.; SELLERTON, E. AND TALLMAN, B. (Santiago) Genito-Urinary Complications of Non-Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in Males. Les complications génito-urinaires de l'urétrite non gonococcique et de la trichomonasose chez l'homme Urogenital-Komplikationen der nicht gonorrhoeischen Urethritis und Trichomonaden-Erkrankung bei Männern 63
- MOUTAROFF, G. BENOIT J. F. (Bordeaux et Poitiers) Signification des inclusions observées dans des uréthrites dites amicrobiennes Significance of Inclusions Observed in So-Called «Amicrobial» Urethritis. Bedeutung der bei amikrobieller Urethritis beobachteten Einschlüsse 83
- POPOVICH, P. ET NEYTSOFF S. (Sofia) Dysbactérie urétrale et uréthrite dysbactériennes. Abnormal Urethral Flora and Urethritis Dysbakterie der Urethra und dysbakterielle Urethritis 94
- PACCIO, A. (Montreal) Syndrome uréthro-conjonctivo-synovial (Syndrome de Reiter) Reiter Syndrome (Urethro-Conjunctivo-Arthritis)



	Das ethienogenetische-syngale Syndrom (K. 10)	108
Carson, C. W. (London)	Recurrent Attack in Reiter Disease Les épidé- la maladie de Huxley Reizt sexuelle Schule der Reiterischen Erkrankung	113
Z (Montreal)	Myotic Proctitis et Proctite terminale Myotische Proctitis	121
N. M. C. (Camp Lejeune N. C.)	Non-Gonococcal Urethritis in the Camp Lejeune Area Urethritis non gonococcique dans la région de Camp Lejeune N. C. gonorrhoeische Urethritis im Gebiet von Camp Lejeune	129
H. M. K. J. V. H. (Lachen)	The Relation between Reiter's Syndrome and Urethritis in the Male and Urethral Structure Rapport entre l'arthrite gonococcique et la structure des Proctites et le rétroinfectionnement urethral Die Beziehung zwischen rückfalliger gonorrhoeischer Urethritis und dem Mann- weiblichen Urethraltrakt	132
R. A. H. N. M. (Munich)	The Influence of the Urethra, PPLD (Cystitis and Proctitis) on the Urethral Tract in Non-Gonococcal Urethritis L'influence des lésions des PPLD des cystites et de la proctite dans l'appareil génital non gonococcique Der Einfluss von Bakterien, PPLD (Cystitis- Organismen und Proctitis-Organismen des Genital-Traktes auf die nicht gonorrhoeische Urethritis	140
Gates, V. S. (London)	Study of Non-Specific Urethritis Further Observations on Pleuropneumonia Infection in the Lower Genito- Urinary Tract of Men and Women L'étude de l'ure- thrite non spécifique L'infection pleuro-pneumoniale d' tractus génito-urinaire inférieur de l'homme et de la femme Die Studie der nicht spezifischen Urethritis Versuche Beobachtungen über die Pleuropneumonie Infek- tion im unteren Urogenitaltrakt des Mannes und der Frau	149
Sauer, W. F. (Munich)	Intra-urethral Herpes simplex L'herpès intra-urethral Intraurethraler Herpes simplex	151
Sauv. Martin, M. De Rans, J. M. Sylvestre, J. (Montreal)	Technique courante pour l'isolement de PPLD dans le tractus uro-génital French Technique for the Isolation of PPLD in the Urogenital Tract (Gebrauchliches Ver- fahren zur Isolierung der pleuropneumonie-ähnlichen Organismen im Urogenitaltrakt)	157
Patterson, I. (Burlington)	The Allergic Diseases of the Male Genitourinary Tract with Special Reference to Allergic Urethritis and Cystitis Les maladies allergiques d'tractus génito-urinaire mas- culin et plus particulièrement la cystite et l'urétrite aller- gique Die allergischen Erkrankungen des männlichen Urogenital-Traktes unter besonderer Berücksichtigung der allergischen Urethritis und Cystitis	162

## Part Two — Deuxième partie — Zweiter Teil

### CHAPTER I — CHAPITRE I — KAPITEL I

#### Main Lecture — Conférence magistrale — Hauptvortrag

- DURL, P. (Paris): Le traitement des urétrites non gonococciques et de la trichomonase chez l'homme — Treatment of Non-Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in the Male Die Behandlung der nicht gonorrhoeischen Urethritis und der Trichomoniasis beim Mann

180

### CHAPTER II — CHAPITRE II — KAPITEL II

#### Free Communication — Communications libres — Freie Vorträge

WELSH, R. R. (London)

The Influence of Methyl Prednisolone on the Outcome of the Treatment of Uncomplicated Non-Gonococcal Urethritis with Tetracycline. L'influence de la méthylprednisolone sur l'issue du traitement par la tétracycline de l'urétrite non gonococcique sans complications. Der Einfluß von Methyl-Prednisolon auf das Ergebnis der Behandlung von unkomplizierter nicht gonorrhoeischer Urethritis mit Tetracyclin

203

STEVENS, L. ET ETHIER, J. (Montréal)

Traitement des urétrites non gonococciques par la Rovamycine. Treatment of Non-Gonococcal Urethritis with Rovamycin. Behandlung der nicht gonorrhoeischen Urethritis mit Rovamycin

209

CATTELL, R. D. (Leeds)

The Diagnosis and Treatment of Trichomonal Urethritis in Male Patients. Le diagnostic et le traitement de l'urétrite à trichomonas chez l'homme. Diagnose und Behandlung der Trichomonaden-Urethritis bei männlichen Patienten

211

BADEN, H. (Erlangen)

Zur peroralen Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis des Mannes. Peroral Therapy of Urogenital Trichomoniasis in the Male. A propos du traitement oral de la trichomonose uro-génitale chez l'homme

218

STEVENS, L.; GALLAI, Z. ET ETHIER, J. (Montréal)

Traitement de la trichomonose chez l'homme par un nouveau dérivé de l'imidazole. Treatment of Trichomoniasis in the Male with New Imidazole Derivative. Behandlung der Trichomoniasis beim Mann durch einen neuen Imidazolabkömmling

230

DARROW, A. ET PORTAL, A. (Paris)

La chrysothérapie des atteintes articulaires du syndrome uréthro-oculo-synovial. Chrysotherapy of Joint Involvements in the Urethro-Oculo-Synovial Syndrome. Die Goldbehandlung der Gelenkveränderungen beim urethro-oculo-synovialen Syndrom

239

BIBLIOGRAPHY of Parts One and Two BIBLIOGRAPHIE des 1ère et 2ème parties. LITERATUR zum ersten und zweiten Teil

253



BERTRAND, P. ET LEFEBVRE, J. (Reims)

Essais cliniques sur la trichomonose des partenaires des femmes infectées. — Clinical Examinations of the Partners of Women with Trichomonas. — Klinische Untersuchungen über die Trichomonas bei Partnern von infizierten Frauen

557

HEAT, B. H. (New York, N. Y.)

Conjugal Trichomoniasis. — La trichomonose conjugale. — Die eheliche Trichomonas

561

## Part Four — Quatrième partie — Vierter Teil

### CHAPTER I — CHAPITRE I — KAPITEL I

Main Lecture — Conférences magistrale — Hauptreferat

FEO, L. G. (Philadelphia, Pa.)

Treatment of Trichomoniasis in the Female. — Traitement de la trichomonose féminine. — Behandlung der Trichomonasinfektion bei der Frau

565

### CHAPTER II — CHAPITRE II — KAPITEL II

Free Communications — Communications libres — Freie Vorträge

KUWONUKO, A. B. (Raritan, N. J.)

Metabolic Studies and Chemotherapy of Trichomonas vaginalis. — Etudes métaboliques et chimiothérapie du trichomonas vaginalis. — Stoffwechselstudien und Chemotherapie von Trichomonas vaginalis

578

WILLCOX, R. R. (London)

Treatment of Vaginal Trichomoniasis with Amintrozole and Trichomycin Given Orally. — Traitement de la trichomonose vaginale par l'Amintrozole et la Trichomycine par voie buccale. — Behandlung der Vaginaltrichomonas mit Amintrozol und Trichomycin durch orale Applikation

596

JONES, C. F. CARTER, B. AND THOMAS, W. L. (Durham, N. C.)

The Treatment of Resistant or Recurrent Vaginal Trichomoniasis with Lactic Acid Jelly and Lactic Acid Douches. — Traitement des trichomonoses vaginales rebelles ou récidivantes par la gelée et les injections vaginales d'acide lactique. — Die Behandlung von resistent oder rückfälliger Vaginaltrichomonas mit Milchsäuregelee und Milchsäuredouchen

592

A peu d'écartement de la trichomonas vaginale  
femine The Trichomonas of the female  
Infection of the female Über die Behandlung der weiblichen  
Trichomonas vaginale 403

The Trichomonas of the female  
Infection of the female Über die Behandlung der weiblichen  
Trichomonas vaginale 407

The Trichomonas of the female  
Infection of the female Über die Behandlung der weiblichen  
Trichomonas vaginale 41

The Trichomonas of the female  
Infection of the female Über die Behandlung der weiblichen  
Trichomonas vaginale 418

The Trichomonas of the female  
Infection of the female Über die Behandlung der weiblichen  
Trichomonas vaginale 42

The Trichomonas of the female  
Infection of the female Über die Behandlung der weiblichen  
Trichomonas vaginale 43

The Trichomonas of the female  
Infection of the female Über die Behandlung der weiblichen  
Trichomonas vaginale 435

*Eng. A J Urol. Int. 9: 137-145 (1939)*

## Non Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in the Male

*L'urétrite non gonococcique et la trichomonose chez l'homme*  
*Nicht gonorrhöische Urethritis und Trichomonaden-Erkrankungen*  
*beim Manne*

A. J. KING, London, England

The subject which we are to discuss this morning that of the aetiology and pathogenesis of non-gonococcal urethritis and trichomoniasis in the male, is immensely important and covers a very wide field. It is one of the great unsolved problems of medicine to which, in the past, less than due attention has been paid.

In the limited time at my disposal I cannot hope to cover the whole field and I will attempt to review only those aspects of the subject which seem to me of outstanding importance and to which new information has been added in recent years with some special reference to investigations in, or in association with, my own Department. I propose to discuss the matter under the following headings

- 1 Definition and General Description.
- 2 Prevalence.
- 3 The Cause.
- 4 The Complications.

### *1 Definition and General Description*

The term non-gonococcal urethritis is a broad general term which covers many conditions of widely different origins. PRICE (1942) mentioned twelve which had been generally accepted, and HARKNESS (1950) no less than seventeen. The condition which concerns us is the most prevalent form of non-gonococcal urethritis

which has been called *abacterial urethritis* and "non-specific urethritis". It is usually seen as a low-grade, subacute condition presenting with mucopurulent discharge which is often scanty. It is believed to be related to sexual intercourse and has an incubation period which commonly varies from 10 days to 4 weeks. Even on this point experience has varied considerably. Table I shows some reports of incubation periods of this condition in recent years.

Table I  
Incubation Periods Non-Gonococcal Urethritis

	No. of Cases	Usual Incubation Period	Limits
HARRISON (1950)	206	10-14 days	5-30 days
BARNES AND GRAHAM (1952)	1500	14-26 days	7-30 days
WILCOX (1954)	150	Over 7 days (52%)	
CLARTMAN AND LEBOWITZ (1955)	1943	Virtually identical with 545 cases of gonorrhoea	
BOYD, CAONKA AND OATES (1958)	146	8 days or less (44%)	
		2-13 weeks (40%)	

One characteristic of the urethritis in the male requires special mention. It was pointed out by HARRISON (1950) that the urethral secretion is frequently so slight that the patient does not notice it. This may well account for the long incubation periods which are sometimes described, for the condition may be present for some time before it attracts attention. The true incubation period is possibly about 8 to 14 days. It seems quite clear that in other cases the patient remains quite unaware of his condition which may come to light in the course of routine examination for some other reason, or through the development of a complication.

The relationship to sexual intercourse is generally accepted but is not beyond question. The investigation by BOYD, CAONKA AND OATES (1958) failed to provide any evidence of a consistent time relationship between extramarital exposure and onset of symptoms. Of their 200 patients, 31 denied extramarital intercourse within the previous three months. The interval between the date of the most recent extramarital sexual exposure and the date of onset of symptoms could be determined in 146 cases. Fourteen patients denied sexual exposure at any time within three months. The data they collected confirmed the impression that gonorrhoea and non-gonococcal urethritis behave very differently. The former a disease with an established cause, showed a clear-cut pattern of behaviour

relating especially to sexual habits, incubation periods and duration of symptoms before seeking medical attention. No such pattern was evident for cases of non-gonococcal urethritis and the most likely explanation appeared to be that the urethritis in these cases was due to a number of different causes.

The urethritis often proves resistant to treatment and not infrequently persists indefinitely in latent form with the possibility of frequent clinical relapses. In some cases there are complications which may be local or metastatic.

## 2 Prevalence

Non-gonococcal urethritis of this kind is a common condition. Table II shows the numbers of cases reported from the venereal diseases clinics in England and Wales for the years 1951 to 1958, together with the equivalent figures for gonorrhoea, the most prevalent of the venereal diseases

Table II

England and Wales

Year	Male Patients	
	Non-Gonococcal Urethritis	Gonorrhoea
1951	10,794	14,875
1952	11,532	15,510
1953	13,157	15,242
1954	13,279	15,962
1955	14,268	14,079
1956	14,825	16,377
1957	16,000	19,620
1958	17,606	22,398

The table shows the consistent rise in incidence of non-gonococcal urethritis in males in the years 1951 to 1958. The figures indicate trends and not true incidence. They suggest that the incidence is high and rising rapidly.

The problem is world wide. Table III shows some other figures of prevalence collected in recent years.

BAIER (1949) found this disease to be a considerable problem among United States forces occupying Japan. During 14 months from January 1947 to February 1948, the incidence in personnel of the U.S. Air Force was found to be 21.9 cases per 1000 per annum. BARNETT AND GRAHAM (1952) stated that non-specific urethritis had become two or three times as common as gonorrhoea in many ships and stations of the United States Navy. In a period of less than



Table III  
Prevalence of Non-Gonococcal Urethritis

	Place	Population	Incidence or Ratio to Gonorrhoea
BADER (1949)	Japan	U.S. Forces	23.9 per 1000
BARKER AND GRAMM (1952)	Ships and Stations	U.S. Navy	Two or three times commoner than gonorrhoea
SIBOULET (1955)	Paris	Civilian	Ratio to gonorrhoea 7.6 : 1
GARTMAN AND LEIBOVITZ (1955)	Far East	U.S. Forces Korean Evacuees	Ratio to gonorrhoea 3.6 : 1

12 months, during 1950-1951 there were 1500 cases at a camp of 35 000 men in North Carolina. SIBOULET (1955) at the Cochin Hospital in Paris, found that of 15 766 patients with urethritis attending in the period 1949 to July 1954 only 1827 were cases of gonorrhoea the remaining 13 939 were cases of non-gonococcal urethritis of varying aetiology GARTMAN AND LEIBOVITZ (1955) examined 2486 cases of urethritis among evacuees from Korea and United States Army and Air Force personnel. One thousand, nine hundred and forty-three proved to be cases of non-gonococcal urethritis and 543 of gonorrhoea, a ratio of 3.6 to 1.

These figures are impressive. One may add to them a general impression that the published figures indicated no more than a small fraction of the true incidence of non-gonococcal urethritis. Almost any individual who is habitually promiscuous is likely to show signs of this condition on expert examination, even though he may have no symptoms and is quite unaware of any problem.

### 3. The Cause

The cause of the condition is, of course, unknown. The possible role of viruses, of pleuropneumonia like organisms (PPLo) of *Trichomonas vaginalis* of fungi and of *Haemophilus vaginalis* have been studied with varying degrees of intensity.

(a) *Viruses* The finding of inclusion bodies in epithelial cells from the urethrae of patients with non-gonococcal urethritis was claimed by LINDNER, by SIEBERT and by HALBERSTADTER AND VON PROWAZEK as early as 1910. Later similar claims were made by THYGESEN AND MENGERT (1936) THYGESEN AND STONE (1942) HARKNESS (1945) JOHNSTON AND McEWIN (1945) and WILLIAMS (1946). The virus of which these findings gave evidence is, of course, the presumed cause of inclusion conjunctivitis. It is sometimes called *Chlamydozoon oculi-genitale*. The fact that it has recently been isolated

in yolk-sac culture by JONES, COLLIER AND SMITH (1959) gives the opportunity of further study of its significance in genital infection. Whether it is a common cause of non-gonococcal urethritis is very doubtful indeed. Table IV shows some results of various studies of the presence of inclusion forms in specimens from cases of non-gonococcal urethritis.

Table IV  
Non-Gonococcal Urethritis. Males

	Cases	Inclusion %
BEDSON (1950)	25	0
MONTARDIER, BENOIT AND PERRY (1954)	340	17
DORR, ROTHLOF-RATNER, SCHOLEY AND SCHUL (1954)	691	4.05
SCHOLEY (1955)	2756	5
FARWELL (1956)	109	2.8

WILLOCK, HOWARD AND FINDLAY (1954) studied urethral scrapings from 250 men with non-gonococcal urethritis. They found intra and extra-epithelial granular bodies in a number of the specimens, but concluded that none of the bodies were concerned with the causation of non-gonococcal urethritis. They were most probably merely products of inflammation.

The same workers (1954) attempted to isolate a virus by inoculating urethral secretions from cases of non-gonococcal urethritis into the lungs and brains of mice, into the conjunctivae urethrae and knee joints of baboons, subcutaneously into guinea pigs and into the chorio-allantoic membranes of hens eggs, but all attempts failed to give any clear-cut evidence of an infective agent.

FORD (1956) inoculated urethral washings from 16 patients with non-gonococcal urethritis of venereal origin, into Hela cell cultures and failed to produce any cytopathogenic change suggesting the presence of a virus.

Interest in the possible association between non-gonococcal genital infections and the virus of lymphogranuloma venereum was stimulated by reports by FREI, WIEBE AND KLESTADT (1932) and by BEZECNY (1934) that positive FREI tests were produced in patients suffering from lymphogranuloma venereum by the injection of urethral secretion from patients with non-gonococcal urethritis prepared in the manner of FREI antigen. Yet the general experience, with few exceptions, indicated that neither FREI antigen nor prepared urethral secretion from cases of non-gonococcal urethritis gave positive intradermal tests in cases of non-gonococcal urethritis,

as a rule. In more recent years this general conclusion has been confirmed by the work of AMBROSE AND TAYLOR (1953) who obtained negative FRAI tests in 45 cases of non-gonococcal urethritis, and by WILLCOX (1954) although GRIMBLE AND CSONKA (1955) who used a pooled antigen obtained from the urethral secretions of patients suffering from non-gonococcal urethritis, obtained positive intradermal tests in 53% of 137 patients suffering from the condition as compared with a very small proportion of positive results in control cases.

To summarize, concerning the possibility that a virus is responsible for non-gonococcal urethritis, there is strong evidence, much of which relates to contacts and has not been reviewed, that the virus of inclusion conjunctivitis is the cause of a small proportion of these cases. The evidence does not suggest that this virus is the cause in the great majority of cases. There is scope for much more intensive investigation into the possibility that other undiscovered viruses may be to blame.

b) *Pleuropneumonia-like organisms (PPLO)* Much interest has centred in the possibility that some genital infections may be caused by organisms of this group. Most of the species are animal pathogens others have been found in the tissues or secretions of apparently healthy animals. Organisms of the group have been found frequently in man, but the extent to which they are pathogenic remains uncertain. DIERKS AND SMITH (1942) and SMITH (1942) obtained PPLO from urethral and prostatic secretions in men. Since that time there have been numerous investigations to establish the proportion of cases of non-gonococcal urethritis in which the organisms can be found. Some of these findings are summarized in table V.

SHEPARD (1954) found these organisms much more frequently in coloured "normals" than in whites. It is also worthy of note that ALLENBERGER NOBEL (1959) tested in addition to adult controls, 47 boys under 13 years of age. In no case were PPLO grown from the urine. The same result was obtained by WILKINSON AND WHITTINGTON (1959) in the cases of 100 boys aged 4 to 13 years.

Results of investigations into the presence of PPLO in genital secretions in complicated cases of this infection, so-called Reiter's disease, have been equally variable and inconclusive (table VI).

Tests for antibodies against PPLO in the blood have been carried out by various workers with varying results. Recently CARD

Table V  
PPLO in Cases of Non-Gonococcal Urethritis and Normals, Males

	Non-Gonococcal Urethritis		Normals	
	Cases	% +	Cases	% +
BEVERIDGE (1943)	24	17	—	—
BALAMAN (1946)	45	7	28	14
BEVERIDGE, CAMPBELL AND LEED (1946)	70	20	67	0
HARRISON AND HENDERSON-BROO (1948)	839	16.8	50	0
and HARRISON (1950)				
MORTON, SMITH AND LEBERMAN (1951)	71	19.4	—	—
MELIN AND LINDGREN (1952)	61	18	60	18
NICOL AND EDWARD (1953)	140	26	90	11
WAGNER, MORRIS AND KUBES (1953)	75	10.6	20	0
DOUGLASS ET AL. (1954)	631	7.4	—	—
ROCK ET AL. (1954)	120	27	115	19.1
SHEPARD (1954)	30	55	112	18
FREUDT (1956)	109	50.5	28	53.6
KLEINBERGER-NORRIS (1958)	65	48	100	3
WILKINSON AND WHITTINGTON (1959)	75	44	51	9.8

Table VI  
PPLO in Cases of Reiter's Disease, Males

	Cases	Percentage +
HARRISON AND HENDERSON-BROO (1948) and HARRISON (1950)	41	17
KLEINBERGER-NORRIS (1958)	20	10
DAY, WHITTINGTON AND WILKINSON (1959)	51	28

(1959) was able to confirm that PPLO strains isolated from the human genital tract belonged to the same serological group and could be distinguished serologically from PPLO isolated from the human mouth and from PPLO isolated from animals. She examined human sera for complement fixing-antibodies and found that the highest incidence of positive tests was in patients from venereal diseases clinics (34%) the lowest in blood donors and children (2%) and that the sera of patients from medical, gynaecological and ante natal departments showed intermediate levels. The distribution of antibodies ran roughly parallel with the frequency with which PPLO could be isolated from the urogenital tract. WILKINSON AND WHITTINGTON (1959) performed similar tests on 75 patients with primary non-gonococcal urethritis with positive results in 15 cases (20%). In sera from 93 male blood donors there were 13 (14%) positive tests. In sera from 46 children under 3 months of age, there were 13 positives (28%) suggesting the possibility of "carry-over" of antibodies from the maternal circulation. Only

3 positives were obtained in the cases of 62 children between 3 months and 12 years of age.

SHEPARD (1957) described what he considered to be a special variety of PPLO which he called "T-forms". He tested 74 patients suffering from non gonococcal urethritis and grew PPLO in primary culture from 53% of them. Of these 86% showed T form colonies. The significance of these findings has yet to be determined.

It seems, therefore, that in spite of much investigation the significance of PPLO in the secretions in cases of non-gonococcal urethritis is still a matter for speculation. Are they a cause of non-gonococcal urethritis, as some have suggested (BEVERIDGE, CAMPBELL AND LIND 1946 MORTON SMITH AND LEBERMAN 1951)? Or are they commensals (EDWARD 1952 NICOL AND EDWARD 1953 FREUND 1956)? Or non pathogenic organisms acquired by the sexually promiscuous (SHEPARD 1954)? Or non pathogenic organisms which become pathogenic under certain conditions? (MELÉN AND LÖNNROS, 1952 KLIENEBERGER NOBEL, 1954) At the present time none of these questions can be answered beyond doubt. The suggestion which has been made that the PPLO found in the genital tract is an L-phase variant of the gonococcus or some other bacterial form has been discredited by the observations of EDWARD (1954) and of KLIENEBERGER NOBEL (1954) who described characteristics by which the two forms could be distinguished. But this matter too, is one which is worthy of further study.

c) *Trichomonas vaginalis* In the past *Trichomonas vaginalis* was seldom found in the urogenital tracts of men. More recently careful search and improved techniques have indicated that infestation is more common than had been supposed but the results of investigations have been very variable. Table VII shows some of these results.

Table VII  
T vaginalis in Non-Gonococcal Urethritis Males

	Cases	Percentage +
LEWIS AND LEWIS (1940)	105	14.3
SOREL (1952)	236	■
HARRISON (1953)	925	6.2
LANCFLY (1953)	310	5.8
DUKEL et al. (1954)	286	12.15
FEU et al. (1956)	75	41
WHITTINGTON (1957)	326	15.3
NICOL (1958)	563	5.5

The detection of these organisms in secretions from male patients may be easy but more often it is difficult and in cases of difficulty the technique of investigation is most important. LANCELEY (1954) found that trichomonads were demonstrated more frequently in material obtained from the urethra by gently stroking the urethral walls with a platinum loop than from urethral discharge, and this was confirmed by HARKNESS AND KING (1957). The general experience is that the urethritis associated with trichomonal infestation is occasionally acute, more often subacute, and in many cases the signs are very slight. For instance, DUREL AND SIBOUTET (1959) found that in 63% of their cases the discharge was minimal, usually showing only in the early morning. LYDON (1945) and LANCELEY (1954) drew attention to a useful clinical sign in cases of heavy trichomonal infestation in the male, namely that the urine was hazy and contained many fine, light, short threads, consisting, microscopically of epithelial cells, for the most part.

In general examination of fresh, unstained secretion for trichomonads has found most favour although various staining methods have been claimed as satisfactory. The most recent of these is that recommended by HARRISON (1959). He fixed with heat and stained with LÖFFLER's alkaline methylene blue, which had become polychrome with age. The stain was washed off after 45 minutes and the specimen allowed to dry. The parasites were recognised by definite outline, granular cytoplasm and pear-shaped nucleus which stained less intensely than the nuclei of other cells. The only real advantage of such a method over the direct smear is that the examination can be done at leisure. Numerous excellent media have been devised for growing the *T. vaginalis* including that of JOHNSON TRUSSELL AND JAIN (1945) the modification of it proposed by McENTEART (1952) that of FEINBERG (1953) that of KUPFERBERG (1955) and that of FEINBERG AND WHITTINGTON (1957) and WHITTINGTON (1957) and NICOL (1958) have shown quite clearly the superiority of smears plus cultures over smears or cultures alone in diagnosis. Nevertheless it is remarkable that the very high incidence of trichomonal infestations of males suffering from non-gonococcal urethritis described by FRO et al. (1956) was established by means of direct smears alone. Haemagglutination tests, complement fixation tests and intradermal tests have given disappointing results in male patients.

LANCELEY AND McENTEGART (1953) inoculated 5 volunteers intraurethrally with a bacteria free culture of *T vaginalis*. All developed some degree of urethritis within 24 hours and in 3 cases trichomonads were demonstrated but not before the sixth to the ninth day after inoculation. This suggests that patients with non gonococcal urethritis should be investigated for *T vaginalis* on several occasions after a period of 7 to 10 days from the probable date of infection. The infection appeared to be self-limiting and the periods during which protozoa could be found varied from 4 to 94 days. FEO VARANO AND FETTER (1956) on the other hand, observed 7 of 33 patients suffering from trichomonal urethritis, for periods of 6 to 20 months. In spite of all manner of treatment there was no improvement in the signs and symptoms. WHITTINGTON (1957) observed without treatment, 19 men who showed the parasite in urethral discharges. Five appeared to recover spontaneously three continued to show the parasite for 91, 90 and 88 days respectively before ceasing to attend. Six others were treated after 101, 87, 76, 86, 32 and 20 days respectively during which they showed no improvement. The remainder did not improve but ceased to attend after varying intervals.

Thus there is evidence that *Trichomonas vaginalis* will cause urethritis in men and that there are certain clinical appearances which suggest the presence of the infection when it is heavy. It seems a reasonable assumption that trichomonal infection may present as non-gonococcal urethritis and that it is the cause of the condition in a definite but as yet undetermined proportion of cases. There are technical difficulties in finding the organism in the male in some cases, and it may well be that as technical methods improve, *T vaginalis* will emerge as a major cause of genital infection in the male, as it is in the female.

d) *Mycotic infections* This aspect of the subject is relatively unexplored. COVETTS (1948) mentioned 2 cases of mycotic urethritis in men in which *Candida albicans* was the cause. The fungus was also found in the vaginal secretions of their wives. HARKNESS (1950) reviewed the literature of this subject which indicated that mycotic infection of the urethra was usually preceded by trauma such as prophylactic syringing of the urethra or faulty technique in urethral instrumentation. The association with diabetes was also well known. Many of the fungi isolated from the male urethra had also been found in vaginal discharge of females and it was reasonable

to assume that they might have been transferred during sexual intercourse. HARKNESS pointed to an important source of potential error in diagnosis. He recalled that JANET (1929) had noted fungi developing in aqueous solutions of methylene blue, and he himself mistakenly demonstrated fungi in smears stained by Gram's method, finding subsequently that the fungus was contaminating the solution of neutral red. The finding of spores with or without mycelial elements in urethral discharge only warranted a diagnosis of mycotic urethritis when they were found constantly on repeated examination. AUCKLAND AND PRISTON (1954) found evidence of mycotic infection in the urogenital tracts of 36 out of 722 men attending a venereal disease clinic. None of the patients had been subjected to urethral instrumentation, and none had glycosuria. In culture a number of different strains were grown, including *Candida albicans*. FOWLER (1958) described one case of urethritis due to *Candida albicans* in a male patient, and believed it to be a rare condition.

c) *Hæmophilus vaginalis* LÖFQVIST (1953) claimed to have isolated a Gram negative non-motile, non-encapsulated pleomorphic rod closely related to the genus *Hæmophilus*, in cases of non-gonococcal urethritis and prostatitis. This is presumably the same organism as that described by GARDNER AND DUKES (1954) in cases of vaginitis. The significance of this finding remains to be determined.

#### 4 The Complications

a) *Reiter's Disease* The relationship between non-gonococcal genital infection and the arthritic condition usually called Reiter's disease is now accepted by almost everyone. The syndrome has been described in great detail and the common manifestations are well recognized and understood. It is now generally accepted that arthritis occurring in the course of gonococcal infection is, in most cases, due to this cause and not to the gonococcus, presumably as the result of associated infection, as suggested by HARKNESS (1949 and 1950) LEVY (1950) and FORD (1953).

b) *Sacro-Iliitis* In recent years particular interest has centered on involvement of the sacro-iliac joints in this syndrome and, in the chronic stage, the possibility of a relationship to ankylosing spondylitis. GOUNELLE AND MARCHE (1941) observed involvement of the sacro-iliac joints and MARCHE (1950) believed that involvement



was very common. ROMANUS (1953) described changes in sacro-iliac joints in cases of ankylosing spondylitis which appeared indistinguishable from those found in some cases of Reiter's disease. Others, as shown in table VIII have drawn attention to the high incidence of radiological signs of sacro-iliitis in cases of chronic Reiter's disease.

*Table VIII*  
*Sacro-iliitis in Chronic Reiter's Disease (Radiographic Changes)*

	<i>Case</i>	<i>Percentage</i>
FORD (1953)	III	19
S. ARNORTH AND SEARF (1956)	16	57.5
MURRAY OATES AND YOUNG (1958)	36	39
REYNOLDS AND GEORGE (1958)	34	32
MASON, MURRAY OATES AND YOUNG (1959)	25	32
OATES AND YOUNG (1959)	78	44.9
GEORGE (1959)	154	20.1

The mechanism by which spread of infection may occur from pelvis to sacro-iliac joints has been reviewed in detail by ROMANUS (1953) ROMANUS AND YDEN (1955) and OATES AND YOUNG (1959). Briefly the argument goes that the sacro-iliac joints, being primarily synovial joints, are, like other joints, prone to involvement in Reiter's disease. The high incidence of involvement in the chronic stage suggests the possibility of some other mechanism. There is known to be lymphatic drainage from the prostate to lymphatic glands lying in the hollow of the sacrum and in front of the bodies of the lumbar vertebrae. No direct connexion has been demonstrated between these lymph channels and those of the sacro-iliac joints, but it seems likely that such a connexion exists because patients suffering from carcinoma of the prostate commonly develop metastases around the region of the sacro-iliac joints. Another and possibly even more important factor is the existence of venous connexions between the prostate and seminal vesicles and the lower spine. These lie directly over the sacro-iliac joints in the lower part of their course. There is general agreement on the fact that chronic prostatitis is an invariable accompaniment of chronic Reiter's disease and the likely focus of infection may therefore be presumed to be present in all these cases. ROMANUS (1953) and DOMERJ GERTZ, OLLIAGEN AND ROMANUS (1958) have rightly emphasised the frequency of associated involvement of the seminal vesicles. In the discussion which follows it may be taken that the term chronic prostatitis refers to inflammation of both prostate and seminal vesicles.

There seems to be much divergence of opinion as to the criteria on which the diagnosis of chronic prostatitis can be based, and this is reflected in the varying results reported by different workers in similar series of cases. Symptoms and signs may suggest the presence of chronic prostatitis but firm diagnosis depends upon microscopic examination of the prostatic fluid. According to OATES (1958) normal prostatic fluid is unlikely to contain more than 2 or 3 polymorphonuclear leucocytes per 1/12 microscopic field, and in cases of most "normal" men many such fields had to be examined before even a single leucocyte was seen. Clumping of the leucocytes was almost invariably present in cases of chronic prostatitis. In many of his cases two or three slides would show no pus cells whilst the remainder would show large clumps of these cells. His procedure was to collect five separate specimens of prostatic fluid from the secretion obtained by digital massage and at once to examine each by dark-ground microscopy. He based the diagnosis of prostatitis on the presence of 10 or more polymorphonuclear leucocytes per 1/12 field together with the evidence of clumping of the cells, in any one specimen.

c) *Ankylosing Spondylitis*. The fact that sacro-iliitis is a common manifestation of chronic Reiter's disease and that ankylosing spondylitis has been found in a few of these cases, has led to a revival of interest in the possible association between the latter disease and genital infection. ROMANUS (1953) reviewed the literature and made a detailed study of 114 cases of ankylosing spondylitis. Symptoms of acute or chronic disease of the genito-urinary tract were present in 72 cases. In most cases they preceded or were coincident with the first evidence of ankylosing spondylitis. Specimens of prostatico-vesicular secretions showed pus in threads or clumps in 102 (89%). After detailed investigation he reached the conclusion that by far the commonest cause of the condition in this group of patients was urogenital infection particularly prostatico-vesiculitis. There was nothing to suggest that this infection was specific in nature, in most cases. In some cases the course of the urogenital infection was initially silent or at any rate, without symptoms related to the prostate and seminal vesicles. MASON MURRAY OATES AND YOUNG (1958) compared the incidence of chronic prostatitis in three groups of patients suffering respectively from ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis and Reiter's

was very common. ROMANUS (1953) described changes in sacro-iliac joints in cases of ankylosing spondylitis which appeared indistinguishable from those found in some cases of Reiter's disease. Others, as shown in table VIII, have drawn attention to the high incidence of radiological signs of sacro-iliitis in cases of chronic Reiter's disease.

*Table VIII*  
Sacro-iliitis in Chronic Reiter's Disease (Radiographic Changes)

	Cases	Percentage
FORD (1953)	31	19
STANWORTH AND SEARF (1956)	16	37.5
MICRAY OATES AND YOUNG (1958)	36	39
REYNOLDS AND CHORRA (1958)	34	32
MARON, MICRAY OATES AND YOUNG (1959)	25	32
OATES AND YOUNG (1959)	78	44.9
CHORRA (1959)	134	20.1

The mechanism by which spread of infection may occur from pelvis to sacro-iliac joints has been reviewed in detail by ROMANUS (1953) ROMANUS AND YDEN (1955) and OATES AND YOUNG (1959). Briefly the argument goes that the sacro-iliac joints, being primarily synovial joints are, like other joints, prone to involvement in Reiter's disease. The high incidence of involvement in the chronic stage suggests the possibility of some other mechanism. There is known to be lymphatic drainage from the prostate to lymphatic glands lying in the hollow of the sacrum and in front of the bodies of the lumbar vertebrae. No direct connexion has been demonstrated between these lymph channels and those of the sacro-iliac joints, but it seems likely that such a connexion exists because patients suffering from carcinoma of the prostate commonly develop metastases around the region of the sacro-iliac joints. Another and possibly even more important factor is the existence of venous connexions between the prostate and seminal vesicles and the lower spine. These lie directly over the sacro-iliac joints in the lower part of their course. There is general agreement on the fact that chronic prostatitis is an invariable accompaniment of chronic Reiter's disease and the likely focus of infection may therefore be presumed to be present in all these cases. ROMANUS (1953) and DOMENY GIERTZ OLHAAGEN AND ROMANUS (1958) have rightly emphasised the frequency of associated involvement of the seminal vesicles. In the discussion which follows it may be taken that the term chronic prostatitis refers to inflammation of both prostate and seminal vesicles.

Table XI  
Prostatitis. Controls (OATES)

Series	No. of cases	Percentage +
Normal Males (V.D. Clinic)	63	20
Males Rheumatoid arthritis	85	33
Surgical Out-patients	26	25
Total	174	26

ankylosing spondylitis to support the tentative suggestion that they are due to the same cause (table XII)

Table XII  
Reiter's Disease and Ankylosing Spondylitis Similarity (OATES)

- a) Incidence predominantly male.
- b) Familial predisposition in ankylosing spondylitis and possibly Reiter's disease.
- c) Association with intestinal disorders; dysentery and ulcerative colitis.
- d) Planter fasciitis and tendinitis are common.
- e) Recurrent anterior uveitis - 20-30%.
- f) "Fluffy" periostitis of os calcis with spur formation.
- g) Sacro-iliitis in both.
- h) Subcutaneous nodules - extremely rare.
- i) Rose Waler test negative.
- j) Ankylosing spondylitis follows Reiter's disease.

There are, of course, many differences between the two conditions as OATES (1959) and CHONKA (1959) have pointed out in some detail MASON (1959) who accepts that the prostatitis is a feature of ankylosing spondylitis, and not of some other factor such as age distribution, reasonably argued that we have no evidence that genital infection *per se* is the cause of typical ankylosing spondylitis. As arguments against this hypothesis he pointed to the fact that in 10 % of cases of ankylosing spondylitis the onset of the disease occurs before puberty and to the strong evidence of a familial incidence, of which he considers there is no evidence in Reiter's disease.

d) *Anterior Uveitis* The known association between anterior uveitis and both Reiter's disease and ankylosing spondylitis led to an approach to this subject from a different angle, that of the known sufferers from anterior uveitis. CATTERALL (1958) working in my own department and in conjunction with the Institute of Ophthalmology in London, investigated 170 patients attending for the first time with uveitis, whether anterior or posterior. Assessment was possible in 150 of these cases and evidence of chronic prostatitis was found in 108 (72%). Uveitis was of four kinds - anterior generalised, posterior uveitis and heterochromic cyclitis. There was a striking

difference in the incidence of chronic prostatitis in these four groups, as shown in table XIII

*Table XIII*  
Uveitis and Prostatitis (CATTERALL)

<i>Type of Case</i>	<i>Number</i>	<i>Percentage +</i>
Anterior	105	88.5
Generalised	13	76.9
Posterior	25	16
Heterochromic cyclitis	7	14

The same tests were applied to 36 patients of the same age group in the general surgical wards of the London Hospital. Six (16.7 %) were found to have chronic prostatitis. Thus the incidence of chronic prostatitis in cases of posterior uveitis and heterochromic cyclitis approximated very closely to that of the control group and underlined the undoubted significance of the high incidence of chronic prostatitis in those with anterior uveitis.

In the course of routine investigation of these patients there were other findings, the existence of which had not been suspected, or the significance of which had not been realized. They are shown in table XIV

*Table XIV*  
Uveitis. Associated Findings (CATTERALL)

Total patients	150
Reiter's disease	35 (23.3%)
Ankylosing spondylitis	18 (12%)
Plantar Fasciitis	5 (3.3%)
Atypical sacro-iliitis	4 (2.7%)

The author concluded that the association of chronic genital infection with anterior uveitis, with Reiter's disease and with ankylosing spondylitis suggested that the common factor in these conditions was genital infection which was usually present in the form of *urethritis* or *chronic prostatoveniculitis*.

### *DISCUSSION*

The clinical picture is, then almost complete, of a widespread disease presumably an infection, transmitted sexually in most cases and often insidious in onset and in course. The effects of it may be latent or subclinical from the beginning and may remain so for many years, or for life. Nevertheless, it is a common cause of relaps-

ing arthritis of varying severity and sometimes it results in progressive destruction of joints and other progressive and permanent damage. It is under considerable suspicion as the likeliest cause of a common crippling disease of the spine and of a severe relapsing disease of eyes. The cause is unknown and further advances in knowledge of the condition, and in its effective treatment await discovery of the causative agent. It is hard to exaggerate the importance of this problem. Quite apart from the massive toll of ill health and unhappiness which the disease produces, it offers the probability of a key to the solution of the problem of rheumatic diseases in general. Here is one form of rheumatism, the cause of which is known to be transmitted in a certain way and which takes its origin from an accessible focus of what is presumably infection. Discovery of the cause may mean an advance comparable to that of the discovery of the treponema of syphilis or the bacillus of tuberculosis. Efforts directed to this end have been too few and too sporadic. The problem merits a major disposal of our resources.

### Summary

The author defines the heterogeneous nature of non-gonococcal urethritis, and describes its commonest variety abacterial urethritis. Recent work is reviewed to illustrate gaps in our knowledge of its incubation period and mode of transmission. Figures are given to show that the prevalence is worldwide and the incidence is rising steadily.

In discussing the cause of abacterial urethritis, critical assessment is made of the work concerning intra-epithelial inclusion bodies, the *Chlamydiae acule-guttale* and the anomalous results obtained from intra-dermal injection of Frei antigen and pooled urethral secretion antigen. The more recent work in the continuing search for virus aetiology is reviewed. The significance of the pleuro-pneumonia-like organisms is illustrated by contrasting views on pathogenicity. Complement fixation tests are discussed. It is concluded that the role played by these organisms in both abacterial urethritis and its complicated form, Reiter's disease, has still to be determined. Improved methods of detection of *Trichomonas vaginalis* are described, and variations in the incidence and degree of pathogenicity are discussed, the suggestion being that as technical methods improve *Trichomonas vaginalis* may be found to be as significant cause of genital infection in the male, as it is in the female. Mycotic infections and infections by *Haemophilus agnatus* are briefly discussed.

In the study of Reiter's disease, recent work (in particular that from the London Hospital) is reviewed to focus attention on the relationship between sacro-illitis, ankylosing spondylitis and genital infection, with special reference to prostatitis and improved methods for its detection. Reiter's disease and ankylosing spondylitis are compared and contrasted. Reference is made to the high incidence of these conditions together with prostatitis, which is found when cases of anterior urethritis are subjected to detailed examination.

It is concluded that the discovery of the causal agent of abacterial urethritis may well offer key to the solution of the problem of the rheumatic diseases, and that such prospect merits major disposal of resources.

### Résumé

L'auteur définit la nature hétérogène de l'urétrite non-gonococcique et décrit sa variété la plus commune l'urétrite abactérienne. Il passe en revue les travaux récents afin d'illustrer les trous qui existent dans notre connaissance de sa période d'incubation et de son mode de transmission. Il donne des chiffres montrant que c'est une affection à prédominance mondiale et dont la fréquence s'accroît régulièrement.

Au cours de la discussion de la cause de l'urétrite abactérienne l'auteur fait une évaluation critique des travaux concernant les corps d'inclusion intra-épithéliaux, le *Chlamydomon oculogenital*, et les résultats irréguliers obtenus par injection intradermique d'antigène de Frei et d'antigène de sécrétion urétrale totale. L'auteur passe également en revue les travaux les plus récents concernant la recherche constante d'une étiologie virale. La signification des PPLO est illustrée par des opinions opposées sur la pathogénie. Les tests de fixation du complément sont ensuite examinés. L'auteur conclut que le rôle joué par ces organismes à la fois dans l'urétrite abactérienne et dans sa forme compliquée, la maladie de Reiter reste encore à déterminer. Ce travail décrit ensuite des méthodes améliorées de détection du *Trichomonas vaginalis* en suggérant que, vu l'amélioration des méthodes techniques l'on trouvera peut-être que le *Trichomonas vaginalis* est une cause aussi significative d'infection génitale chez l'homme que chez la femme. Enfin les infections mycotiques et à *Haemophilus aglyalis* sont brièvement passées en revue.

En ce qui concerne la maladie de Reiter des travaux récents (en particulier du London Hospital) sont passés en revue pour souligner la relation entre la macro-déite, la spondylite ankylosante et l'infection génitale, et référence spéciale est faite à la prostate et à ses méthodes améliorées de détection. Maladie de Reiter et spondylite ankylosante sont comparées et mises en contraste. L'auteur rappelle la fréquence élevée de ces affections en même temps que la prostatite qui est mise en évidence lorsque des cas d'urétrite antérieure sont soumis à un examen détaillé.

La conclusion de ce travail est que la découverte de l'agent causal de l'urétrite abactérienne apportera probablement la solution du problème des maladies rhumatismales et qu'une telle possibilité méritait que l'on y consacre le maximum d'efforts.

### Zusammenfassung

Der Autor erklärt das heterogene Natur der nicht gonorrhoeischen Urethritis und beschreibt seinen häufigsten Vertreter die bakterielle Urethritis. Kürzliche Arbeiten werden gesichtet, um die Lücke in unserer Kenntnis über die Inkubation und die Art der Übertragung zu beschreiben. Es werden Abbildungen wiedergegeben, um zu zeigen, daß es eine weltweite Verbreitung gibt und die Häufigkeit ständig zunimmt. Bei der Erörterung der Ursache für die abakterielle Urethritis wird eine kritische Schätzung der Arbeiten über die intraepithelialen Einschlusskörperchen, die Chlamydomon oculogenitale, und die regelwidrigen Ergebnisse geschildert, die von der intradermalen Injektion von Frei-Antigen und gesammelten Harnröhrensekretion-Antigen gesammelt wurden. Die letzten Arbeiten in der anhaltenden Suche nach einer Virusätiologie werden besprochen. Die Bedeutung der pleuropneumonieähnlichen Erreger wird mit der gegenwärtigen Ansicht über die Pathogenität illustriert. Komplement-Fixationstest werden besprochen. Es wird gefolgert, daß die Rolle, welche von diesen Organismen gespielt wird, bei der abakteriellen Urethritis und ihrer komplizierten Form, der Reiter

schen Erkrankung, noch aufzudecken ist. Es werden verbesserte Methoden zur Aufdeckung der *Trichomonas vaginalis* beschrieben und Abwandlungen in der Häufigkeit und dem Grad ihrer Pathogenität diskutiert. Es wird angenommen, daß bei Verbesserung der technischen Methoden die *Trichomonas vaginalis* möglicherweise beim Mann eine ebenso bedeutende Ursache der Genitalinfektion darstellt wie bei der Frau. Mykotische Infektionen und Infektionen durch *Haemophilus vaginalis* werden kurz erörtert.

In der Untersuchung der Reiterschen Erkrankung werden die letzten Arbeiten (spez. die aus dem London Hospital) wiedergegeben, um die Aufmerksamkeit auf die Beziehung zwischen Sacro-Iliitis, ankylosierender Spondylitis und Genitalinfektion zu lenken mit spez. Berücksichtigung der Prostatitis und verbesserter Methoden ihrer Erkennung. Die Reitersche Erkrankung und die ankylosierende Spondylitis werden verglichen und gegenübergestellt. Es wird die große Häufigkeit dieser Veränderungen zusammen mit der Prostatitis hervorgehoben, welche gefunden wird, wenn Fälle mit vorderer Uveitis einer spez. Untersuchung unterzogen werden.

Es wird der Schluß gezogen, daß die Entdeckung des ursächlichen Agens für die abakterielle Urethritis den Schlüssel für die Lösung des Problems rheumatischer Erkrankung darstellen könnte, und daß solche eine Aussicht einen größeren Aufwand von Bemühungen rechtfertigen dürfte.



*Schmidt A. Urol. Int. 9 196—197 (1939)*

## Contribution à l'Étiologie des urétrites non gonococciques masculines

*Etiology of Non-Gonococcal Urethritis in the Male*

*Beitrag zur Ätiologie der nicht gonorrhoeischen männlichen Urethritis*

A. SIBOULET Paris, France

Les urétrites non gonococciques (U.N.G.) masculines, avec présence d'inclusions type inclusions virales dans les cellules épithéliales urétrales, sont les moins fréquentes des U.N.G. en effet, dans notre statistique la plus récente portant sur 5298 malades, nous n'avons trouvé que 201 cas positifs, ce qui représente un pourcentage inférieur à 4% exactement 3.79%.

A la suite des travaux d'HARRISON qui en 1950 avait attiré l'attention sur ce type d'urétrite, nous nous sommes particulièrement occupés de cette question en France, tant dans le Service du Dr DURAZ qu'à la Clinique Urologique de la Faculté dans le Service du Pr B. FRY à l'Hôpital Cochin, Paris.

Signalons que le fait de voir réunis dans un même hôpital le Service de la Clinique Urologique, le Service de la Clinique Rhumatologique de la Faculté du Professeur CORTEZ, le Service d'Ophthalmologie du Professeur OFFRET nous a permis d'examiner un nombre important de malades atteints à la fois d'urétrite non gonococcique et porteurs de manifestations articulaires ou oculaires plus ou moins graves syndrome uréthro-conjonctivo-synovial spondylarthrite ankylosante, indo-cyclite, kératite, etc.

Les urétrites avec inclusions virales — bien que rares — nous paraissent devoir être classées parmi les plus dangereuses et les plus intéressantes des urétrites non gonococciques en effet leur possibilité de complication, leur contagiosité, la difficulté et la réussite incertaine des traitements proposés, leur répercussion sur le plan social constituent autant de problèmes d'actualité.

### *Méthodes et techniques de diagnostic*

Dans un petit nombre d'U.N.G., on trouve parfois dans les cellules épithéliales urétrales des inclusions cytoplasmiques ayant exactement le même aspect que celles décrites dans tout le groupe «pattacose - ornithose - pneumonie de la souris»

Pour arriver à découvrir ces inclusions, il est indispensable de posséder une bonne technique de prélèvement urétral et de choisir une coloration adéquate.

#### *Prélèvement urétral*

Si l'on veut avoir quelques chances de trouver des inclusions dans les cellules épithéliales urétrales, il est indispensable de faire un grattage urétral très appuyé, une véritable biopsie urétrale. Dans ce but, nous préconisons depuis de nombreuses années l'emploi non d'une simple tige ou d'une anse de platine mais d'une petite curette (type de curette utilisée couramment en oto-rhino-laryngologie). Ayant rassuré le malade, on lui demande de tenir son urètre entre pouce et index en position horizontale et de décalotter légèrement. La curette est alors introduite assez profondément dans l'urètre en deça de la fosse naviculaire. Lorsqu'on la retire, il faut racier doucement mais cependant avec assez de précaution les parois urétrales pour en détacher les cellules épithéliales. Une longue pratique est nécessaire pour réaliser ce prélèvement de façon satisfaisante sans blesser le malade. La petite goutte de sang qui apparaît parfois au méat se tarit dans la plupart des cas très rapidement exceptionnellement (dans 1/6 des prélèvements) nous avons été obligé de mettre en oeuvre un anti hémorragique, une solution d'antipyrine en instillations urétrales par exemple.

En plus de ce prélèvement urétral, nous recueillons toujours systématiquement la sécrétion prostatique après massage de la région prostatovésiculaire.

Sur un certain nombre de malades nous avons effectué un prélèvement des cellules épithéliales conjonctivales avec la même curette. Sans anesthésie préalable, il est très facile, après avoir retourné à demi avec le pouce la paupière inférieure, de décoller quelques cellules conjonctivales.

L'emploi de cette curette nous paraît indispensable pour notre part, l'utilisation des autres modes de prélèvement ne nous a jamais donné de bons résultats.

### *Fixation*

Le produit de raclage est immédiatement transporté sur des lames de verre très propres, lames que nous laissons même tremper dans de l'alcool méthylique sans acétone. Avec la curette, il est dilacéré en rond au centre d'une ou de plusieurs lames qui sont immédiatement plongées dans tube de Borrel contenant de l'alcool méthylique sans acétone. Nous avons obtenu de bons résultats avec des durées de fixation très variables allant de dix minutes à vingt quatre heures.

### *Coloration*

Après des essais de colorations très différentes (MACCHIARELLO POLEFF etc.) nous sommes restés fidèle à la technique de coloration de Giemsa lent.

L'examen des lames demande toujours beaucoup de patience. Le repérage des cellules suspectes avec une lame numérotée (lame de Kaseef par exemple) nous a toujours paru fort utile.

### *Test cutané*

Nous avons pratiqué des tests cutanés en utilisant un liquide frais de ponction articulaire (genou) de quatre malades atteints d'un syndrome uréthro-conjonctivo-synovial ou des inclusions avaient été détectées aussi bien au niveau de la muqueuse uréthrale, de la conjonctive, que dans le frottis de la biopsie synoviale. Le liquide centrifugé pendant vingt minutes, chauffé à 60° pendant une heure et contrôlé en tant que liquide amicrobien, a été injecté par injection intra-dermique à la face externe du bras (0,2 ml) et utilisé dans les 48 heures.

### *Tests sérologiques*

Pour tous les cas positifs nous avons fait faire des examens sérologiques standard de détection de la syphilis (aussi bien réaction d'hémolyse que de floculation) les réactions douteuses ou positives étant immédiatement contrôlées par un test d'immobilisation des tréponèmes.

*Etude histo-clinique des inclusions*

La réaction de RIX, méthode de coloration par le réactif iodo-ioduré, permet parfois, comme dans le trachome, de mettre en évidence la couche de glycogène située autour des inclusions cette couche apparaît colorée en brun rouge.

*Résultats*

Les tableaux suivants résument les recherches effectuées pendant plus de dix ans, de février 1949 à mai 1959

*Tableau I*  
Statistiques générales  
Urétrites non gonococciques - Urétrites avec inclusions virales

<i>Conséquences cliniques</i>	<i>Nombre de malades</i>	<i>Cas infectés</i>	<i>Pourcentage</i>
Urétrite aiguë	29	2	6,89
Urétrite subaiguë type WASSER	679	29	4,32
Gonée purulente simple	1485	16	1,07
Urétrite N. G. + prostatite	193	10	5,18
Urétrite N. G. + épidiidymite	56	5	8,92
Urétrite N. G. + orchite	6	0	0
Urétrite N. G. + pyurie amicrobienne	83	5	6,02
Urétrite N. G. + troubles oculaires	694	16	2,30
Urétrite N. G. + troubles digestifs	62	3	3,63
Urétrites N. G. + troubles articulaires	1327	51	3,84
Urétrites N. G. + troubles cutanés	86	15	17,44
Syndrome Uréthro-conjonctivo-synovial			
fruste	212	9	4,24
moyen	62	8	12,90
grave	148	29	19,59
Urétrite avec trichomonas vaginales	108	2	1,85
Urétrite avec levures	46	1	2,08
Urétrites avec germes pyogènes	102	0	0
<b>Total</b>	<b>5298</b>	<b>201</b>	<b>3,79</b>

*Considérations cliniques*

Les tableaux cliniques les plus fréquemment rencontrés sont à la lecture de ces statistiques, l'urétrite amicrobienne subaiguë, le syndrome uréthro-conjonctivo-synovial (le syndrome de FRIEDBERG LEROY appelé souvent de Reiter) - avec ses différentes formes

Tableau II

Statistiques uréthrites non gonococciques + troubles articulaires

Troubles articulaires associés	Nombre de malades	Cas positifs	Pourcentage
Polyarthralgies	1119	28	2,52
Rhumatismes inflammatoires			
Spondylarthrite ankylosante	98	14	14,28
Polyarthrite chronique évolutive	57	8	10,52
Monoarthrite inflammatoire	46	4	8,69
Polyarthrite gonococcique	7	1	14,28
Total	1327	51	3,84

Tableau III

Tests cutanés

Circonstances étiologiques et cliniques	Nombre de malades	Réaction papuleuse après 48 h.		
		Positives	Douteuses	Absentes
Uréthrites avec inclusions	11	7	2	2
Syndrôme uréthro-conjonctivo-synovial avec inclusions	16	12	2	2
Témoins	16		1	

Tableau IV

Examens sérologiques standards de détection de la syphilis  
Réactions d'hémolyse et de flocculation

Circonstances étiologiques	Nombre de malades	Réactions hémolyse et flocculation	
		Positives	Négatives
Uréthrites avec inclusions	114	17	97
Uréthrites gonococciques	114	1	113
Témoins	34	0	34

U. T.P.I. pratiqué donné 13 résultats dans la zone négative 2 résultats positifs.

Tableau V

Recherche systématique d'inclusions chez des témoins apparemment sains (Germans)

Circonstances cliniques	Nombre de malades	Résultats	
		Positif	Négatif
Témoins apparemment sains	106		106
Nord-Africains atteints de trachome	39	3	36
Etudiants noirs porteurs de maladies virales reconnues (pneumopathie à virus, hépatite à virus, etc)	36	5	33

cliniques. Fréquentes sont aussi les manifestations articulaires, conjonctivales ou cutanées accompagnant ou compliquant l'urétrite avec inclusions virales. Chez 86 malades ayant des troubles cutanés

divers, nous avons trouvé dans 15 cas (notamment ectodermose éryème pluri-orificielle, ulcérations buccales ou génitales) le même type d'inclusions aussi bien dans les cellules épithéliales urétrales que dans les frottis cutanés.

### DISCUSSION

Pour éliminer les multiples artefacts et avant d'affirmer la présence d'inclusions type inclusions virales (objectif à immersion en général au I/15 avec un oculaire No 10) nous exigeons

- des limites cellulaires nettes, un noyau intact, bien coloré
- des corpuscules bien colorés en violet pourpre au Giemsa, basophiles

Nous sommes tout à fait d'accord avec WILLCOX et ses coll pour accorder peu de valeur aux corpuscules rougeâtres, acidophiles.

- une grosseur homogène des granulations dont les groupements doivent être de coloration uniforme, et bien limités.

Nous retenons surtout les groupements

- en position en croissant autour du noyau (45%)
- en formation arrondie à une distance variable du noyau (30 %)
- en position bi-polaire par rapport au noyau (20%)
- en formation ovale, loin du noyau près des limites extérieures de la cellule (5%)

Nous avons rencontré de façon tout à fait exceptionnelle des «inclusions» extra-cellulaires. Leur difficulté d'interprétation ne nous a pas permis de les retenir dans notre statistique.

Ces précautions prises, nous commençons à envisager la possibilité d'une étiologie virale, mais cette constatation n'est faite qu'avec une extrême prudence. En effet, on connaît mal les aspects de l'autolyse d'une muqueuse enflammée, les colorations spécifiques des nucléoprotéines ne sont pas toujours convaincantes les réactions sérologiques de déviation du complément pour le groupe pentacose-ornithose ne sont pas significatives, la réaction des agglutinines froides a peu de valeur de même la constatation de réactions sérologiques standard de la syphilis transitoirement positives les tests cutanés, bien qu'ils soient positifs chez 19 malades sur 27 et négatifs chez les témoins ne sont pas complètement probants il est surprenant que sur toute une préparation on ne trouve qu'une ou deux cellules parantées enfin la réaction de RICE est rarement positive (4 fois sur 26 cas)

Pourtant certains faits plaident en faveur de la *personnalité de l'urétrite à virus*

- essentiellement le fait que ne nous n'avons jamais trouvé d'inclusions type inclusions virales dans les cellules épithéliales urétrales ou dans les sécrétions prostatiques de 106 sujets cliniquement sains ou sans passé urétral. Exception faite des sujets porteurs de trachome (3 cas positifs sur 39 malades dans une statistique personnelle) ou de maladie virale reconnue (5 cas positifs sur 38 malades dans une autre statistique)
- essentiellement aussi les faits de contagion prouvent sa particulière virulence : contagion soit accidentelle, soit expérimentale sur l'animal (en 1932 nous avons inoculé la conjonctive d'un singe avec le produit de raclage du canal d'un homme atteint d'urétrite à inclusions virales. Trois semaines plus tard le singe présentait une conjonctivite folliculaire typique à inclusions)

En pratique médicale journalière la contagion de ce type d'urétrite est un fait banal. Les chaînes de contamination où l'on retrouve des *syndromes urogénitaux avec inclusions* chez les différents partenaires ne sont pas rares. Les répercussions sociales de ces urétrites sont donc indiscutables.

### *Traitement*

Parmi les multiples antibiotiques essayés ces dernières années, ce sont les dérivés de la tétracycline et la spiramycine, associés aux traitements locaux, qui nous ont donné les meilleurs résultats : soit tétracycline chlorée, oxytétracycline, tétracycline simple (en général 1,5 à 2 g pendant quatre à vingt jours) soit spiramycine (*Resomycin*). Ce dernier antibiotique occupe une place très intéressante dans le traitement des urétrites à virus : très bien toléré, sa dose varie de 2 à 4 g par jour pendant cinq à vingt jours suivant l'intensité, la durée d'installation ou la gravité des formes cliniques.

Si 30% des urétrites à virus guérissent dès la première cure d'antibiotiques, le restant évolue en « dents de scie » et nécessite bien souvent des soins prolongés. Dans les cas graves nous associons systématiquement, aux cures prolongées d'antibiotiques, corticothérapie et psychothérapie.

En cas d'échec ou de récurrence de l'urétrite il faut comme dans toutes les urétrites non gonococciques rechercher une malformation congénitale, des anomalies du méat, une stricte cicatricielle re-

chercher un foyer local. Les techniques de radiocinématographie que nous utilisons depuis peu avec NOIX, en surveillant l'épreuve mictionnelle sous l'amplificateur de brillance, nous ont donné d'utiles enseignements. Enfin, il faut évidemment rechercher et traiter la ou les partenaires. Leur examen minutieux permet presque toujours de trouver chez eux des manifestations uro-génitales ou conjonctivales.

### *Résumé*

Le diagnostic de l'urétrite avec inclusions virales s'appuie donc essentiellement sur la constatation d'inclusions tout à fait semblables à celles trouvées dans le groupe « psittacose-ornithose ». Cette constatation est à elle seule de grande valeur; pour LIBREX et SOANZA « la technique microscopique, qu'il s'agisse de frotis ou de coupes, joue un rôle capital en matière de maladie à virus ».

Urétrites rares, contagieuses, aux complications les plus variées, les urétrites avec inclusions virales font souhaiter que les recherches actuellement en cours permettent d'aboutir à des thérapeutiques plus efficaces.

### *Summary*

Diagnostically urethritis with viral inclusions leans on the finding of inclusions similar to those in psittacosis-ornithosis. As expressed by LIBREX and SOANZA, microscopy whether of smear or of section, is of great importance. Viral urethritisides are contagious, often associated with complications. present investigations may lead to more effective therapy.

### *Zusammenfassung*

Die Diagnose der Urethritis mit virusartigen Einschlüssen stützt sich hauptsächlich auf die Feststellung von Einschlüssen, ähnlich denen bei der Psittakose-Ornithose. Diese Urethritisiden sind selten, führen zu den verschiedensten Komplikationen und sind ansteckend. Die Untersuchungen, die zur Zeit im Gange sind, berechtigen zu der Hoffnung, daß bald wirksamere Behandlungsmethoden gefunden werden.



## **Mikroskopischer Nachweis der manifesten und latenten Trichomoniasis urogenitalis beim Manne**

**Microscopic Demonstration of Manifest and Latent Trichomoniasis urogenitalis in Males — Examen microscopique de la trichomonose urogenitale chez l'homme**

H. BAUER, Erlangen, Germany

Wer sich der Mühe unterzieht, die Trichomoniasis-Literatur daraufhin zu sichten welche Nachweismethoden die einzelnen Autoren anwandten welche Methoden sie für die besten und welche sie für unbrauchbar hielten, wird eine erhebliche Diskrepanz der Meinungen feststellen können. Eine solche Diskrepanz der Meinungen war schon früher bei sehr vielen wenn nicht bei allen Punkten des «Fragenkomplexes» der urogenitalen Trichomoniasis festzustellen — (ich habe darauf 1942 besonders 1943 und später wiederholt hingewiesen) — und sie ist auch heute noch aus vielen, zum Teil nicht unwesentlichen Punkten ersichtlich.

Bezüglich der Methodik können allgemein Meinungsverschiedenheiten auftreten je nach der Fachrichtung des Untersuchers (Gynäkologen, Urologen Venerologen, Parasitologen klinisch oder praktisch tätige Ärzte, Laboratoriumsärzte usw.) bzw. nach den Anforderungen die an eine Nachweismethode gestellt werden (Erstnachweis oder Heilungskontrolle-Untersuchungen Art und Provenienz des untersuchten Materials, Diagnose «Trichomonas» oder Species-Identifikations-Diagnose «Trichomonas vaginalis» usw.) ferner nach den zur Verfügung stehenden Einrichtungen und Möglichkeiten, nicht zuletzt auch nach der Zeit, die dem Untersucher für den Nachweis zur Verfügung steht und nach der Erfahrung die er sich mit der einen oder anderen mikroskopischen Methode erworben hat und damit also auch je nach Gewohnheit. Schließlich ist auch noch in Betracht zu ziehen, daß neben mannigfachen äußeren Umständen, wie der Güte des Mikroskops, der

Temperatur im Untersuchungsraum usw. auch personelle Faktoren, wie z. B. die Schkraft, aber auch die Übung und die Kritik des Untersuchers bei den einzelnen mikroskopischen Methoden von Bedeutung sein können.

Eine ziemliche Einhelligkeit der Meinungen, wenn auch keine vollkommene, besteht eigentlich nur darüber daß die kulturelle Untersuchung – unter der Voraussetzung optimaler sensibler Nährböden und geeigneter Einsaaten – jeder mikroskopischen Untersuchungsmethode überlegen ist, besonders dann wenn es sich um Urinuntersuchungen handelt (vgl. die Ergebnisse von WHITTINGTON FREIBERG UND WHITTINGTON DUREL UND ROIRON SOREL, KEAN UND DAY DUREL UND SIBOULET HARENESS UND KING ROIRON-RATNER, SIBOULET u. a. einerseits, BERNÉ; MILANOVIĆ UND KRANJČIĆ andererseits)

Nun ist aber die Möglichkeit zu kultureller Untersuchung nur an bestimmten Kliniken und Instituten gegeben, aber keinesfalls an allen, die sie eigentlich routinemäßig durchführen sollten, und schon gar nicht in der Praxis. Gerade die Verhältnisse der allgemeinärztlichen und fachärztlichen Praxis sollen aber hier berücksichtigt werden sie unterscheiden sich wesentlich von den Bedingungen der Klinik, nicht nur was die Größe des Krankengutes oder die materiellen Einrichtungen betrifft, sondern insbesondere auch hinsichtlich der für die Untersuchung des Einzelfalles zur Verfügung stehenden Zeit. Hierbei fällt ins Gewicht, daß die Masse der Trichomonas-Infestationen durch die ärztlichen Praxen und Ambulatorien geht, – so weit es sich um Männer handelt, oft ununtersucht oder unerkannt passiert – gerade aber dort sollten diese Fälle möglichst zahlreich erfaßt werden. Diese Forderung ist jetzt mehr denn je berechtigt, nachdem die neueren Erkenntnisse bzw. die jetzt erst anerkannten Gesichtspunkte hinsichtlich der Epidemiologie, der Häufigkeit und Lokalisation der Infestation, ihrer Behandlungsschwierigkeiten usw. breiteren Ärztekreisen bekannt zu werden beginnen und weiter bekannt gemacht werden sollen. Gleichmaßen wie der ärztlich tätige Untersucher wird auch der Laboratoriumsarzt mehr und mehr vor die Frage gestellt werden, ob eine Trichomonas-Infestation im vorliegenden Fall bzw. Material nachweisbar ist oder nicht. Auch der Pathologe kann eine solche unter Umständen im Curettagematerial feststellen.

Es soll daher hier erneut anhand des eigenen, früher in der Klinik, jetzt in der Praxis gesehenen Materials, besonders an Män-

herfallen und anhand neuerer Literatur zur Frage des Tr Nachweises beim Manne Stellung genommen werden.

Die in Praxis und Klinik am häufigsten angewandten Nachweismethoden sind die verschiedenen Arten der Nativ (= Lebend) Untersuchung ohne oder mit «Vital Kontrastfärbung» (im abgedunkelten Hellfeld, Dunkelfeld, eventuell Phasenkontrast, mit Trockensystem oder Immersion usw) und die verschiedenen Färbemethoden. Diesen werden je nachdem besondere Fixationsmethoden vorausgeschickt oder die Abstriche werden vor der Färbung an der Luft getrocknet. Manchmal wird empfohlen, die noch feuchten Ausstriche sofort entweder einer kombinierten Fixations- und Vorfärbemethode zu unterziehen (z. B. May-Grünwald Lösung) oder sofort zu färben. Die übliche Hitzefixierung, wie sie bei Abstrichen für die Methylenblau oder Gramfärbung meist angewandt wird, ist für den Trichomonadennachweis absolut abträglich. Eine optimale Fixierung stellt diejenige mit Osmiumsäuredämpfen dar, doch ist sie in der Praxis kaum durchführbar. Eine Vielfalt von Färbemethoden wurde empfohlen, von den differenziertesten und zeitraubendsten (für die Praxis daher ausscheiden den) bis zu den einfachsten (Methylenblau, Gram usw). Es ist mit letzteren beiden Färbungen - wenn nicht hitzefixierte Abstriche vorliegen - für den Geißelten Trichomonas (vaginalis) dann erkennbar, wenn viele Exemplare vorliegen, das gelingt auch mit einfacher Fuchsin, Karbolfuchsin, Gentianaviolett-Färbung usw, aber nur dann, wenn viele Trichomonaden vorhanden sind. Diese Färbemethoden können daher für die Untersuchung von Männern im allgemeinen keineswegs empfohlen werden. Allein aus dem «spongösen» Aspekt einer in der Größe etwa Trich vag entsprechenden Zelle auf das Vorliegen von T v zu schließen wie angegeben wurde, erscheint mir unstatthaft. Verwechslungen sind dabei möglich. Sind Kern und/oder Geißeln sichtbar - und das ist bei diesen Färbungen selten der Fall - dann mag die Diagnose dem Erfahrenen auch ausnahmsweise mit diesen einfachen Färbungen gelingen. Generell ist zu sagen, daß zur scharfen Diagnose besondere Färbungen erforderlich sind, besonders beim Manne.

Es bedarf jedoch vorweg der Erwähnung, daß die Art der Materialentnahme bzw. Materialgewinnung ausschlaggebend für den Erfolg der Untersuchung sein kann, z. B. bei latenten Infestationen beim Manne. Bei solchen Männern besteht häufig keinerlei Sekretion, es wird daher vom betreffenden Untersucher auch kein

Anlaß gefunden und keine Möglichkeit gesehen, einen urethralen Abstrich zu machen vielmehr wird dann – auf der Suche nach T v sosusagen automatisch – das Prostataexprimat untersucht. Werden dort Tr nachgewiesen, wird der sicher oft irrtige Schluß gezogen, die Trichomonaden seien nur in der Prostata vorhanden. Tatsächlich ergibt aber die Untersuchung des Urethralgeschabsels (WÄHLIN 1931 MAKARA UND REGINITZ, 1938 BAUER, 1943 LANCELEY 1953 u. a.) bei solchen Fällen häufig sowohl vor der Miktion, aber nicht selten auch unmittelbar nach der Miktion (BAUER, 1943 JIRA, 1958) positive Resultate, da isolierte Prostatalatenzen (latente Infestationen der Prostata allein) wohl nur sehr selten und vermutlich nur temporär vorkommen, wenn sie auch immer wieder als häufig bezeichnet werden, besonders vom Gynaekologen und einzelnen Urologen, wobei die betreffenden Autoren die Urethra meist nicht oder mittels ungeeigneter Methoden untersucht haben.

Daß das Urethralgeschabsel auch bei Vorliegen einer Urethritis gelegentlich deutlich mehr Trichomonaden erkennen läßt als das UrethraSekret oder diese – bei Natrvuntersuchung – überhaupt erst nachweisen läßt, ist eine inzwischen erfahrenen Untersuchern bekannte Tatsache. Weniger bekannt scheint zu sein, daß das Geschabsel unmittelbar nach der Miktion gelegentlich deutlich mehr Trichomonaden als das Sekret zeigt oder diese bei natrv negativem Sekretbefund überhaupt erst aufzufinden gestattet.

Daher kann auch nicht unbedingt der Forderung zugestimmt werden, die Untersuchung des Mannes habe immer bei angehaltenem Nachtharn oder zumindest sehr lange angehaltenem Harn zu erfolgen. Freilich ist hierbei sofern überhaupt vorhanden, die Sekretmenge vermehrt und dadurch gelegentlich der Tr Nachweis erleichtert. Daß andererseits der Tr Nachweis, besonders im Natrvpräparat, aber auch im gefärbten Ausstrich gelegentlich erschwert oder unmöglich wird – im UrethraSekret oder Urethralgeschabsel – wenn der zuletzt gelassene Harn infolge Fieber starken Schwitzens wegen hoher Außentemperaturen oder Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr oder bei Kristallurie (Phosphaturie usw.) hochgestellt (konzentriert) ist, bedarf gleichfalls der Erwähnung. Schwankungen in der Menge der nachweisbaren Trichomonaden beim Manne sind bei unbehandelten Fällen bekannt. Bei schwachem Befall findet man sie unter Umständen sowohl im Natrvpräparat wie im gefärbten Präparat an manchen Tagen überhaupt nicht, obwohl sie vorhanden sind, wie die nächste Untersuchung am folgenden Tage (ohne

zwischenzeitliche Reinfektion!) ergibt. Worauf diese Schwankungen beruhen, ist unbekannt. Man ist hier auf Vermutungen angewiesen. Man kann annehmen daß der osmotische Druck und das pH des Harnes, vielleicht auch noch andere Faktoren (z. B. Ejakulationstermine, Erektionen, bestimmte Nahrungs- und Genußmittel) für dieses Verschwinden und Wiederkehren bzw. Schwanken der Trichomonadenmenge verantwortlich zu machen sind.

Die Art der Präparatanlegung ist gleichfalls von erheblichem Einfluß auf den Ausfall der Untersuchung (Adäquate Wärme bei Nativuntersuchung, die sofort und im selben Raum wie die Präparatgewinnung erfolgen muß bzw. dünner Ausstrich - von eventuell verdünntem Sekret - für zu färbende Präparate, am besten nach Art eines Blutaustreiches mit schief gestelltem Deckgläschen bzw. dünner und zarter Ausstrich des Sekretes oder Geschabsels mit der Öse auf gut gereinigten und entfetteten Objektträger) Prostata exprimat verdünnt man bei keiner der beiden Methoden, es sei denn von schleimiger Konsistenz. Dasselbe gilt für Samenblasenexprimat, Ejakulat, Harnzentrifugate bzw. Harnbodensatz, aus dem Harn mittels Pipette herausgefachte Flocken, Filamente usw. Der Ausfall der Färbung läßt bei dicken Ausstrichen und zähen Materialien meist zu wünschen übrig.

Es muß hier all denjenigen Autoren beigeprlichtet werden die ausgeführt haben, daß eine längere Einarbeitung und daraus erst resultierende Erfahrung in der Färbetechnik und im Lesen der gefärbten Abstriche notwendig ist (DURZL et al. u. a.) erst eine nicht zu kurze Erfahrung in verschiedenen Methoden gestattet einen Vergleich. Man gibt, besonders in praxi, kaum einmal eine Methode auf, die sich bewährt hat, es sei denn, bestimmte Umstände zwängen dazu. So erging es auch dem Verf. der sich bis 1957 vorzugsweise der nativen Untersuchungsmethode bediente (früher auch gelegentlich der kulturellen mit nicht bakterienfreien Züchtungen) die Nativmethode wiederholt empfahl und mit dieser Methode bei kritischer Diagnostik, wie die Mehrzahl der nativ untersuchenden Autoren seinerzeit zu höheren Nachweisquoten z. B. unter Urethritis non-gonorrhoea Fällen kam, als der Durchschnitt der allein färbend untersuchenden Autoren. Infolge Zeitmangel war Verf. nun seit 1957 gezwungen, die Nativmethode weitgehend durch die Färbung zu ersetzen.

Aus der Literatur der letzten Jahre ging hervor daß von den Autoren, welche Färbemethoden anwandten meist die Giemsa

bzw. May-Grünwald-Giemsa Färbung empfohlen wurde (KUCERA, SOREL, JIRA, DUREL, JIRA et al. DUREL und SIBOULET DUREL UND ROIRON MICHALZIK, DESFOLADE, CHAPPAZ, CHAPPAZ UND BERTRAND KURNATOWSKA, MÜLLER u. a.) während eine Reihe von Autoren die Überlegenheit der Nativmethoden (wet-smear moist slide, NaCl Lösung + Deckglas, hängender Tropfen mit NaCl usw.) über alle Färbemethoden betonen (APARICIO-GARRIDO et al., WHITTINGTON VERHEYE UND KANDA, HARKNESS UND KING LANCELEY BEDOYA, BEDOYA et coll., PIKARESKI, u. a.) oder die erwähnten Färbemethoden als nicht befriedigend bezeichnen (APARICIO GARRIDO RIEZLER, KORTZ, u. a.) Freilich wird die Giemsa bzw. May-Grünwald-Giemsa Färbung in verschiedenen Modifikationen angewandt (PÉREZ UND BLANCHARD CHAPPAZ UND CHATELLIER, CANDIANI, TRUSSELL, DESFOLADE, SOREL, KURNATOWSKA, MICHALZIK, FREEMAN MÜLLER, RIEZLER u. a.) sowohl hinsichtlich der Färbung wie auch der Fixation.

Nachdem verschiedene Methoden der Fixierung und Färbung versucht wurden, zeigte sich mir schließlich folgende Methode als für die Diagnostik auch beim Manne in der Praxis ausreichend

1. Urethralgeschabeel wird mit der Öse dünn und erst auf gut gereinigten (entfetteten) Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet. Bei vorhandener Urethralsekretion wird entweder das Sekret dünn mit Öse ausgestrichen oder mit Deckglas das eventuell mit 0,9% NaCl-Lösung oder mit NaCl +  $\text{CaSO}_4$  sa 0,5% verdünnte Sekret ausgestrichen. Lufttrocknung. Neben dem Sekret immer auch Geschabeel von der Urethra Schleimhaut gewinnen und untersuchen!

2. Färbung: Entweder sobald nach eingegetretener Trocknung oder auch erst nach wenigen Tagen, im Falle der  $\text{CaSO}_4$ -Einsparung auch noch nach Monaten möglich. Im allgemeinen Färbung in der der Präparatgewinnung folgenden Nacht. May-Grünwald auf Präparat tropfen (die Menge richtet sich nach dem Anstrich. Bei wenig Geschabeel können 5 Tropfen genügen, sonst im allgemeinen 10-20 Tropfen) etwa 4 Minuten einwirken lassen; hinzusetzen der etwa gleichen Menge Aq. dest., nach 2 Minuten abgießen oder erst mit Aq. dest. abspülen, sodann sofort senkrecht Einstellen in Farbkuvette oder besser mit Schichtscheibe nach unten einlegen in kleine Farbschale mit Giemsa-Lösung (möglichst frisch bereitet und filtriert) von 7 cm Giemsa zu 80 cm Aq. dest. (bzw. 2,5 cm Giemsa zu 25 bis 28 cm Aq. dest. bei kleiner Schale für 1 Abstrich), Farbedauer 11-15 Stunden.

3. Wässern im fließenden Leitungswasser für etwa 10-40 Minuten (und länger je nach Schichtdicke des Präparates bzw. kürzer bei alter Giemsa-Lösung. Während der Wässerung mikroskopische Kontrolle mit Trockensystem anfangs angezeigt, später bei Erfahrung notwendige Dauer mikroskopisch abschätzbar). Eventuell Wässerung in Aq. dest.

4. Lufttrocknen der senkrecht gestellten Abstriche. Reinigung der Objektträger Rückseite mit Alkohol.

5. Die Abstriche werden mit kleiner Vergrößerung durchmustert, bei gut gelungener Färbung sind schon hierbei Trichomonaden erkennbar mit zunehmender

Erfahrung auch bei schlechterem Färbungsergebnis. Identifikation immer unter Öl-  
Immersion.

Es kann bemängelt werden, daß weder Pufferlösungen zur Färbung noch regelmäßig ebensolche oder Aq. dest. zur Wässerung benutzt werden. Sicherlich ergeben sie bessere Resultate, jedoch sollte mit einfachsten Methoden gearbeitet werden. Die gewählte Färbemethode, für die nicht der Charakter einer Modifikation in Anspruch genommen wird, ist sozusagen eine Kombination verschiedener von anderen Autoren angegebener Färbervarianten (PÉREZ UND BLANCHARD SORREL, DESJARDIN, HARENZ, MICHAELIS u. a.) Keinerwegs gelingt mit dieser Färbung immer der Nachweis der Geißeln, der undulierenden Membran, der Basalfibrille, des Achsenstabes (übrigens auch nicht mit den Methoden der genannten Autoren) aber oft ergeben sich ganz ausgezeichnete, die Species-Identifikation erlaubende Färbungen. Die Diagnose «Trichomonas» kann hier schon gestellt werden aus der Färbung des Protoplasma, der Färbung Form, Größe und Lagerung des Zellkernes, der Kern Protoplasma Relation, und wenn sichtbar – was meist der Fall ist – aus dem Blepharoplasten. Die Erkennung der beweglichen fibrillären Elemente, der Geißeln und der undulierenden Membran ist hier also zur Diagnose nicht Bedingung.

Gleichzeitig in derselben Farblösung liegende, unter gleichen Bedingungen gefärbte Präparate verschiedener Patienten oder verschiedener Schichtdicke vom gleichen Patienten ergeben meist differente Bilder. Kleine, spindelige Trichomonaden sind meist überfärbt (übrigens auch meist bei normalkonzentrierter Kurzzeitfärbung!) und lassen meist nur den Kern und den Blepharoplasten, eventuell Achsenstab, Geißeln allenfalls noch die undulierende Membran, kaum jemals mehr erkennen. Je größer die Trichomonadenexemplare sind, desto besser färben sich im allgemeinen die fibrillären Elemente und die Einzelheiten der Innenstruktur. Zusatz leicht hypotoner Lösungen zum Sekret, die gleichzeitig trichomonacid wirken, z. B. Kupfersulfatlösungen, ergeben manchmal blendende Färberesultate an leicht geblähten Trichomonaden und lassen bei Vergleichen die Geißeln öfters sichtbar werden. Im allgemeinen wende ich beim Manne die Lufttrocknung dünner Ösen-  
ausstriche (ohne Zusatz von NaCl oder CuSO<sub>4</sub>) an und bin mit den Ergebnissen in diagnostischer Hinsicht gleichermaßen zufrieden.

Die Farblösung, die möglichst frisch und filtriert sein sollte aber nicht unbedingt sein muß, kann unter Umständen – dicht

verschlossen – bis zu etwa 8 Tagen Verwendung finden, wobei jedoch die Ergebnisse deutlich schlechter werden. Mehr als 15–20 Präparate sollten dann binnen dieser Zeit nicht gefärbt werden, auch empfiehlt es sich, anfangs frische Lösungen zu bevorzugen, um nicht zu sehr enttäuscht zu werden. Die Einarbeitung erfolgt am besten zunächst an Vaginalabstrichen in welchen meist mehr und vermehrt polymorphe Trichomonaden vorhanden sind. Die Färbung und das Lesen der Harnröhrenabstriche (Prostataexprimate usw.) beim Manne erfordern eine gewisse neuerliche Umstellung. Anpassung und Einarbeitung Selbstverständlich sind auch Harnröhrenabstriche bei der Frau, Exprime der Skene'schen Gänge, Cervixabstriche usw. auf diese Weise färbereich untersuchbar oft mit überraschendem Ergebnis gegenüber einem schwach positiven, fraglich positiven (als negativ zu bewertenden) oder negativen Nativpräparat.

Man kann mit  $\text{CaSO}_4$  «fixierte» Ausstriche auch einfach im Dunkelfeld ungefärbt untersuchen wobei man die Trichomonaden teilweise sehr gut erkennen kann, oder auch auf die Weise daß man eine Ausstrichstelle mit einem Tröpfchen  $\text{NaCl}$  Lösung oder Zedernöl verneht und sodann mit einem Deckgläschen bedeckt, mit abgeblendetem Hellfeld Trockensystem oder bei Ölimmersion betrachtet oder eine Öse Karbolfuchsinlösung vom Rande des Deckgläschen her zu der  $\text{Na-Cl}$  Lösung zufließen läßt, wobei die Trich. gleichfalls – besonders an der Kern- und Geißelfärbung – erkennbar werden. Im allgemeinen gelingt jedoch auf diese eben beschriebenen Weisen der Nachweis von Trichomonaden in einem Ausstrich nur dann, wenn diese in nicht zu kleiner Zahl vorhanden sind. Diese Betrachtungsmethoden für Präparate, die von Männerfällen stammen, sind daher nicht zu empfehlen.

Wenn man sich einmal an die Färbemethode gewöhnt hat, und sei es gezwungenermaßen wird man sie nicht mehr missen mögen und als eine willkommene, während des Untersuchungsbetriebes zeitsparende Arbeitserleichterung empfinden. Die Färbung kann bequemerweise während der Nacht erfolgen. Ein Nachteil der Färbung, wenn sie als alleinige Untersuchung durchgeführt wird, liegt darin, daß ihr Ergebnis im allgemeinen erst am nächsten Tage vorliegt. Bei Erstuntersuchungen von Männerfällen ist es daher zweckmäßig auch ein Nativpräparat anzusehen, doch kann die Durchmusterung desselben, wenn es nicht alsbald als positiv befunden werden kann, im Falle der gleichzeitigen Anlegung eines Aus-



striches für die Färbung abgekürzt werden, was sowohl den Interessen des Untersuchers wie seiner wartenden Patienten entspricht.

Sowohl zur Diagnostik als auch zur Kontrolle des Behandlungserfolges bei Frauen und Männern halte ich jetzt – in Abänderung meiner früheren Meinung die auf langjähriger Übung in der Nativmethode und den enttäuschenden Ergebnissen früherer Färbversuche bei noch nicht genügender Erfahrung beruhte – die Färbung nach May-Grünwald-Giemsa, wie ich sie anwende, für durchaus brauchbar. Und – was für mich sehr ins Gewicht fällt – sogar für die Diagnostik der urethralen Latenzfälle, bei denen oft nur Spuren von «Feuchtigkeit» – bei fehlender Sekretion – von der Harnröhrenschleimhaut mittels Öse auf den Objektträger gebracht werden können. Die MGrG-Färbung ist nach erlangter Übung der Nativmethode nicht unterlegen, vielmehr ergibt sie in vielen Fällen positive Ergebnisse bei negativem oder nur suspektem (fraglich positivem, aber als negativ zu wertenden) Nativpräparat, sowohl bei Frauen (Cervix Urethral Skene Vaginalabstriche nach Behandlung usw.) wie bei Männern (manifeste, pseudolatenze und latente urethrale und prostatische Trichomoniasis) wie die MGrG-Färbung auch oft einen nativ nur schwachpositiven Befund als erheblich stärker positiv erkennen läßt. Bei Frauen wie bei Männern halte ich Erfolgskontrollen nach Behandlung sofern kulturelle Kontrollen nicht möglich sind, ohne Färbung jetzt für unvollständig. Gefärbte Abstriche zeigen z. B. vaginale Rezidive oft früher an als Nativpräparate. Einen weiteren Vorteil sehe ich bei der MGrG-Färbung auch darin, daß bei Männern mit nativ suspektem (fraglich positivem, aber als negativ zu wertenden) Befund durch das gleichzeitig angelegte Färbpräparat der Sachverhalt gelegentlich schon nach dieser einen Untersuchung klarbar ist, wodurch sich unter Umständen zahlreiche Wiederholungen der Nativuntersuchung einsparen lassen. Selbstverständlich sind auch einmalig negative gefärbte Präparate nicht beweisend, die Untersuchung ist in diesem Falle, wie bei der Nativmethode, zu wiederholen bis zum Ausspruch der Negativität (bei Untersuchung auf Trichomoniasis) mehrmals, und noch öfter auch in größeren Zeitabständen, ehe eine Heilung nach Behandlung einer Trichomoniasis ausgesprochen werden kann.

Wenn ich mich hier über Dinge verbreite, die manchem erfahrenen Untersucher schon bekannt sein mögen und wenn ich da durch auf einzelne Leser langatmig wirke, so bitte ich dies zu ent-

schuldigen. Die breite Darstellung hat aber von meiner Seite aus gesehen, ihre Beweggründe erstens einmal darf ich vielleicht als einer der Hauptverfechter der nativen Untersuchung bei Männern gelten habe daher zweitens einen Irrtum eingestehen, was meines Erachtens gründlich zu erfolgen hat, und drittens geben mir dazu neuere Veröffentlichungen Anlaß. Wie von mir und anderen Autoren schon wiederholt hervorgehoben wurde, ist bei Nativuntersuchung und üblicher abgedunkelter Hellfeld Mikroskopie (aber auch im Dunkelfeld) die Agnoskierung ortsbeweglicher Gebilde, die zwar ihrer Größe, Form und sonstigem Aspekt nach sehr verdächtig auf Trichomonas sind, aber weder Geißeln, noch undulierende Membran, noch eine Beweglichkeit typischer Art erkennen lassen, als «Trichomonas» nicht statthaft. In solchen Fällen muß die Untersuchung bei Nativmethode so lange wiederholt werden, bis einwandfreie, als Trichomonas agnoskierbare Exemplare nachweisbar sind. Es geht nicht an, sich mit der Diagnose «geißellose Rundform» von «Trichomonas» zu begnügen (FRÜHWALD). Inwiefern die Phasenkontrastmikroskopie erlaubt, hier näher zu differenzieren, d. h. dann, wenn auch hier die undulierende Membran nicht sichtbar ist, kann von mir mangels einer solchen Einrichtung nicht entschieden werden (siehe KEUTEL). Jedenfalls kann eine Klassifizierung rundlicher und gewiß auf Tr hoch verdächtiger Gebilde – die jedem erfahrenen Untersucher wohl bekannt sind aber eben weder Geißeln, noch undulierende Membran noch irgendeine Art von Bewegung erkennen lassen – als «Trichomonas» dazu führen, daß LANCELEYs Bemerkung deren generelle Stichhaltigkeit zwar in Zweifel gezogen werden muß, dennoch eine gewisse Berechtigung erhält. LANCELEY schrieb «In degeneration flagellatory movement is quickly lost and the flagella often become closely adherent to the outer membrane of the organism so that it resembles a pus cell. It is possibly this similarity which is the cause of the high incidence of Trichomonas vaginalis infections (especially in the male) reported from some sources.»

Geißellose Trichomonaden sind überdies, wovon man sich gelegentlich anhand eines gut gefärbten Präparates überzeugen kann, im Verhältnis zu den geißelführenden ziemlich selten. Es handelt sich dabei meines Erachtens immer um degenerierte, absterbende Exemplare, vielleicht auch gelegentlich um solche, die einer Vielfachteilung entgegenreifen. Bei der üblichen Zweiteilung geht bekanntlich je ein Geißelpaar mit dem sich teilenden Plepha-

roplasten. Freilich erscheinen auch im gefärbten Präparat manche Exemplare, die sonst gut gefärbt sind, als »geißellos« aber der Umstand, daß die Geißeln nicht zu sehen sind, bedeutet nicht unbedingt, daß sie nicht oder nicht mehr vorhanden sind. Davon bleibt die Tatsache unberührt, daß bei Männerfällen häufig geißellos erscheinende Exemplare, manchmal nur solche, im Nativpräparat gefunden werden können. Im übrigen scheint mir nach den Beobachtungen im gefärbten Präparat der ganze fibrilläre Apparat wesentlich widerstandsfähiger zu sein als der sonstige Zellleib, indem nämlich nicht ganz selten jener isoliert – nach Platzen der Zelle – farblich gut zur Darstellung kommt.

Jedenfalls würde sich unter Einhaltung der oben erwähnten, bei Nativuntersuchung notwendigen Kriterien der von FRÜHWALD unter Fällen von Urethritis non-gonorrhoeica gefundene erstaunlich hohe Prozentsatz von 46,2% *Trichomonas-Urethritiden* (49 Fälle unter 106 Fällen von U.n.g., dabei aber in 45 der »Tr. positiven« Fälle »geißellose Rundformen« nur in 4 Fällen »Geißelformen«!) auf 37% positiver Befunde erniedrigen. Es darf angenommen werden, daß z. B. eine geeignete Färbemethode imstande gewesen wäre, bei einmaliger Untersuchung zumindest in einem Teil der Fälle FRÜHWALDS eine Klärung der Diagnose einwandfrei herbeizuführen, noch sicherer natürlich eine allenfalls mögliche kulturelle Untersuchung allenfalls auch eine wiederholte Nativuntersuchung.

Das eigene Material an vergleichsweise mit Nativmethode (NaCl + Deckglas) und MGrG-Färbung untersuchten Männerfällen ist zwar weil in der Praxis gewonnen, klein und statistisch nicht verwertbar. Immerhin scheint es mir anzudeuten, daß die MGrG-Färbung beachtliche Ergebnisse liefert, auch dann, wenn nur gelegentlich optimale Färbbedingungen eingehalten wurden (frischbereitete Giemsa-Lösung). Es sei daher angeführt, obwohl die kulturelle Kontrolle fehlt, weil es sich mit dem Ergebnis vergleichender Untersuchungen anderer Autoren, z. B. an größeren Reihen von Frauen durch VERA ROIRON RATNER, ALICJA KURNA TOWKA, CLAUDE SOREL doch etwa vergleichen läßt. An Männern wurden soviel ich sehe, bisher vergleichende Untersuchungen zahlenmäßig nur von JIRA bekanntgegeben, wenn auch die Giemsa bzw. MGrG-Färbung von DUREL und ROIRON SOREL, KUCERA, LECA, u. a. als überlegen bezeichnet wurden. SOREL gab bei Vergleich Nativuntersuchung MGrG-Färbung an Frauen bekannt, die Nativuntersuchung ergebe gegenüber der Färbung ein Nachweis-

defizit von 41,4% (34 nativ positive, gegenüber 58 gefärbt positiven Fällen). Aus den Angaben von A. KURNATOWSKA läßt sich ein solches Defizit der Nativmethode in Höhe von 24,4% aus den Angaben von V. ROBINSON RATNER von 17,1% bei JIRA von 32,7% errechnen.

Im eigenen, kleinen Männermaterial läßt sich an den Abstrichen (nicht an Fällen gezählt) ein Defizit der Nativmethode von 16,2% errechnen, wobei allerdings hinzugefügt werden muß, daß es sich um Abstriche sowohl bei Erstuntersuchungen wie bei späteren Untersuchungen trichomonas-positiver Fälle allein handelt.

Das eigene Material ergibt von 15 T<sub>v</sub>-positiven Männern wurden 12 Männer bei 1 Untersuchung, 2 Männer bei 2 Untersuchung, 1 Mann erst bei 3 Untersuchung als positiv befunden

Untersuchungsmethode	Untersuchung		
	1	2.	3.
nativ pos., gef. neg.	1		
nativ neg. gef. pos.	1	1 ( )	
nativ pos., gef. pos.	4		1 ( )
nativ pos., gef. nicht untersucht	5		
nativ nicht untersucht, gef. pos.	1	1 (b)	
(a) 1 Untersuchung: nativ suspekt, gef. neg.			
(b) 1 Untersuchung: nativ nicht untersucht, gef. suspekt			
(c) 1 Untersuchung: nativ neg., gef. suspekt			
2. Untersuchung: nativ neg., gef. nicht untersucht			

Bei 10 der angeführten 15 Männer wurde im Verlaufe der Untersuchungen vor während und nach der Behandlung verschiedentlich nativ und gefärbt gleichzeitig untersucht (überwiegend allerdings, was aus der Zusammenstellung natürlich nicht hervorgeht, im gefärbten Präparat allein!)

Die Ergebnisse der angeführten Untersuchungen scheinen dem Verfasser trotz ihres relativ geringen Umganges ebenso wie seine sonstigen inzwischen mit der Färbemethode gesammelten Erfahrungen anzuzeigen, daß man bei Zeitmangel auf die Nativuntersuchung verzichten kann. Unter Zeitmangel wäre nicht zu verstehen, daß für die Anlegung und kurze Betrachtung eines Nativpräparates, sondern daß für die gründliche Betrachtung des Nativpräparates die notwendige Zeit nicht erübrigt werden kann. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse aber auch, daß man nach Möglichkeit beide Untersuchungen anwenden sollte, und daß man sie im Falle der Negativität wiederholen muß. Auf die Notwendigkeit wieder

	Vergleichsuntersuchungen						Tot.
	nativ pos. gef.	nativ neg. gef.	nativ pos. pos.	nativ pos. gef.	nativ neg. gef.	nativ neg. suspekt	
Urethra	4	3	11	1	1		20
Prostata	3	4	6	2	1		16
Doppelpräparat von 10 T -pos. Männern	7	7	17	3	2		36
plus:							
Ergebnisse der Doppel-Erstunter- suchungen (Urethra) (siehe früher)	1	2	5	1	1		10
Total	8	9	22	4	3		46

*Positives Präparat.* 35 (+3 suspekt pos. = 38)

nativ pos. Präparate 26

gef. pos. Präparate 31 (+3 suspekt pos. = 34)

*Negative Präparate.* 24 (—3 suspekt pos. = 21)

nativ neg. Präparate 20

gef. neg. Präparate 15 (—3 suspekt pos. = 12)

*Übermuthungsergebnis.*

negativ 8 x

positiv 22 x

30 x

*Differenz-Ergebnis.*

nativ pos./gef. neg.

nativ neg./gef. pos.

nativ neg./gef. suspekt

4 x

9 x

3 x

16 x

holter Nativuntersuchung wurde bereits früher verschiedentlich hingewiesen. Man kann andererseits aber nicht sagen, daß die Nativuntersuchung bei Männern selten positive Resultate ergibt und daß man sie daher aufgeben sollte (SORRELL). Es haben, zumi-

Abb. 1 Mit Kapillare aspiriertes und mit  $\text{CuSO}_4\text{-NaCl}$  vermishtes Exsudat bei Trich.-Skeneitis. May-Grünwald- und Giemsa-Langzeitfärbung. Vergr. etwa 2400 x

Abb. 2 Vaginalausstrich ( $\text{CuSO}_4\text{-NaCl}$ ) bei Trich. Kolpitis, Urethritis und -Cervicitis. May-Grünwald- und Giemsa-Langzeitfärbung. Vergr. etwa 2400 x

Abb. 3 Gleicher Ausstrich wie Abb. 2.

Abb. 4 Cervikal-Trockenausstrich bei rezidivierender Trich. Kolpitis. May-Grünwald- und Giemsa-Langzeitfärbung. Vergr. etwa 3000 x

Fig. 1 Trichomonads of skene glands. Expressed secretion aspirated with capillary tube and mixed with copper sulfate-sodium chloride. 2400 x

Fig. 2. Vaginal, urethral and cervical Trichomonads. Vaginal smear (copper sulfate-sodium chloride) stained by May-Grünwald-Giemsa method. 2400 x

Fig. 3 Same as fig. 2.

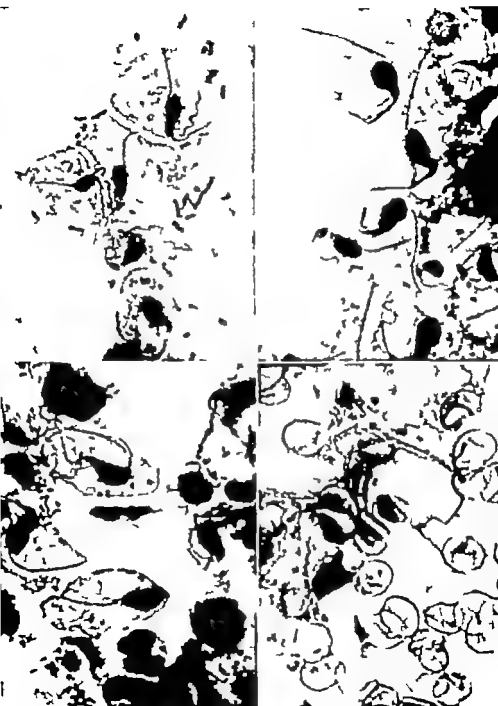
Fig. 4 Recurrent vaginal Trichomonads. Dried cervical smear (May-Grünwald-Giemsa) 3000 x

Fig. 1 Trichomonas traités par le  $\text{CuSO}_4\text{-NaCl}$ . Coloration prolongée au May-Grünwald-Giemsa. Grossissement 2400

Fig. 2. Prélèvement vaginal ( $\text{CuSO}_4\text{-N Cl}$ ) lors d'une infection à trichomonas. Mêmes colorations et grossissement que la fig. 1

Fig. 3. Même prélèvement que celui de la fig. 2.

Fig. 4 Prélèvement cervical lors d'une colpite récidivante à trichomonas. Préparation sèche, avec coloration prolongée au May-Grünwald-Giemsa. Grossissement environ 3000 x



et à enregistrer le nombre des hommes infectés par le parasite, comme l'ont déjà fait auparavant d'autres auteurs. Dans le présent travail, comme dans l'étude antérieure, nous avons consacré une attention spéciale aux conjoints et partenaires des femmes chez lesquelles nous avons décelé la présence du trichomonas vaginal. Les cas sur lesquels porte notre travail proviennent pour une partie du matériel recueilli à la Clinique de Gynécologie et d'Obstétrique de la Faculté de Médecine à Belgrade, où nous avons commencé à nous occuper de ce problème et pour l'autre du matériel observé à l'Hôpital de Gynécologie et d'Obstétrique de la ville de Belgrade où nous avons continué nos recherches. Nous disposons jusqu'à présent d'un total de 364 cas, conjoints et partenaires de femmes porteuses de trichomonas diagnostiqué dans les consultations des deux établissements mentionnés, chez lesquels nous avons pratiqué l'examen des sécrétions urétrales, ce qui nous a permis de constater que 142 d'entre eux (soit 39 %) étaient également porteurs du trichomonas vaginal.

Chez les hommes examinés nous nous sommes particulièrement attachés à retrouver les foyers de l'infection à établir le tableau bactériologique de la flore urétrale, de l'âge et du milieu social, ainsi qu'à l'étude des sécrétions urétrales. L'aspect et l'abondance des sécrétions urétrales sont d'une importance majeure. Ainsi parmi le nombre des patients mentionnés il y en avait dont la blennorragie était si forte qu'ils se voyaient contraints de porter même des calottes de coton hydrophile car les sécrétions très abondantes laissaient non seulement des taches sur leurs sous-vêtements mais elles les maculaient. D'autres cependant, qui étaient porteurs du trichomonas vaginal dans l'urètre accusaient aucun signe d'infection, si bien qu'ils se considéraient comme indemnes et refusaient de se soumettre à l'examen niant obstinément qu'ils étaient infectés.

Dans le présent travail nous nous bornerons aux 3 facteurs primordiaux 1) le tableau bactériologique de la flore urétrale 2) les foyers d'infection et 3) l'état des sécrétions urétrales.

Pour ce qui est de l'âge des patients il s'étend de 16 à 50 ans, c'est à-dire qu'à l'exclusion de l'enfance ils étaient de tout âge à partir des premiers rapports. Quant au milieu social il avait toutes les classes sociales et les professions se trouvaient représentées, depuis les étudiants les médecins, les employés et les ouvriers et quelques agriculteurs.

Tableau I

Aspect bactériologique de la flore urétrale chez les 364 hommes examinés.

Tableau bactériologique des sécrétions urétrales d'après leur degré de pureté

Ier degré	II degré	III degré	IV degré	V degré	VI degré
nombre	nombre	nombre	nombre	nombre	nombre
12	3,32	67	18,4	95	26,12
2	0,56	142	39	46	12,6

Dans le tableau ci-dessus qui montre l'aspect bactériologique de la flore urétrale, il saute immédiatement aux yeux que sur les 364 hommes examinés, dont les femmes ont été traitées dans les établissements mentionnés plus haut, 142 (39 %) étaient atteints d'une infection à trichomonas. Dans notre premier travail nous avions trouvé que le taux était de 34 7% tout en observant qu'il nous semblait devoir être plus élevé en réalité, ce qui a été confirmé dans la présente étude. Même à présent, il se peut très bien que le pourcentage soit plus fort encore du fait que bon nombre d'hommes ne se sont pas présentés à l'examen en se soumettant aux prescriptions données. Certains d'entre eux avaient uriné avant l'examen, lavant aussi le canal urétral, puis ils avaient refusé de se prêter à un nouvel examen, de sorte que, à notre avis, l'étude de ces cas est insuffisante. Or leur nombre est relativement grand. Dans ce travail-ci on peut se rendre compte qu'il y a un nombre assez appréciable de patients infectés par les mycoses, à savoir 46 (12 6 %) lesquelles dans notre communication précédente atteignait à peine 2 1%. Le fait est qu'à ce moment-là nous accordions moins d'attention aux autres éléments de la flore et aux mycoses entre autres. De plus nous appliquons ces derniers temps bien d'avantage d'antibiotiques à spectre d'action beaucoup plus étendu qu'auparavant. Comme on le sait, ceux-ci favorisent particulièrement la rapide croissance et le développement des Monilla, bien entendu au cas où ces derniers étaient déjà présents chez le patient.

Le précédent tableau montre que le Ier degré de pureté des sécrétions urétrales a été noté chez 12 hommes au total (3,32 %). Ce sont ceux chez lesquels la blennorragie était absente de même que tous les autres symptômes d'une infection à trichomonas. Le IIe degré dit des saprophytes, a été enregistré dans 67 cas (18 4 %). Ce sont en somme les urétrites dont la blennorragie est minime et ne gêne aucunement le malade. Dans les cultures les plus fréquentes étaient les *Micrococcus cathartici*, puis les vibrions, les bacilles diphthéroïdes, les Gram négatifs et Gram labile, *Bacillus coli* etc.



Dans le tableau I le IIIème degré, auquel correspondent 95 cas (26 12%) est également frappant. De plus il est particulièrement important car les sécrétions de ce degré contiennent une flore urétrale pathogène non spécifique streptocoques, staphylocoques, entérocoques, colibacilles, *Aescherichia coli*, spirilles diplocoques Gram positifs etc. Les malades présentant une flore à ce IIIe degré sont les plus réfractaires au traitement, car les antibiotiques ont une faible action. Il importe de mentionner que nous avons procédé à la différenciation des cas du IIIe degré en pratiquant la culture des bacilles, c'est à-dire en ensemençant les sécrétions sur des milieux de culture. Ainsi sur 95 cultures la majeure partie des microorganismes obtenus étaient des staphylocoques, 52 cas (54 8%) puis des streptocoques 30 cas (31,57%) et les autres étaient des colibacilles *Aescherichia*, 8 cas (6 32%) des spirilles, 4 cas (4,21%) et 3 cas de leptotrix, etc.

Bien que ce travail n englobe pas les infections gonococciques, nous sommes tenus de constater que sur les 364 hommes examinés, il n'y avait que deux cas (0 56%) du IVe degré de pureté, c'est à dire porteurs de gonocoques. Ils avaient été infectés non par leur épouse, mais par des partenaires, qui avaient assez longtemps été résistantes à tous les antibiotiques. Par conséquent sur 364 patients à urétrite non gonococcique il y en avait 283 (77 72%) dont 95 cas (26 12%) d'urétrites pathogènes non spécifiques 142 cas (39%) d'urétrites dues au trichomonas et 46 cas (12 6%) d'urétrites mycotiques.

Evidemment si on opérait des examens en masse sur des hommes indépendamment des colpites mentionnées dont seraient atteintes leurs conjointes ou leurs partenaires nous trouverions peut-être un tableau tout à fait différent et même des proportions inverses quant aux éléments de la flore urétrale bactérienne.

Tableau II

Les foyers d'infection du trichomonas.

Localisation du trichomonas		signal chez les hommes		364 cas		total	
Principaux nombre	Utrère nombre	Prostate nombre	canal nombre			Principaux nombre	
5	1,38	142	39	24	6,58	96	25 4
						6	1 7

Il y a tout intérêt, bien entendu à détecter les foyers d'infection du trichomonas, pour rendre plus efficace le traitement de la maladie. Ce qui frappe de prime abord dans le tableau ci-dessus

■ est que dans tous nos cas nous avons pu dépister le parasite dans l'urètre qui est par conséquent son siège d'élection. Mais, outre ce foyer permanent, dans 5 cas (13,8% du nombre, total et 3,5% du nombre des localisations) nous avons décelé le trichomonas sur le prépuce également. Mentionnons aussi que chez les taureaux porteurs de trichomonas les vétérinaires le découvrent plus fréquemment sur le prépuce que nous ne le trouvons chez l'homme.

L'un des foyers les plus difficiles à atteindre est certainement la prostate. Sur 142 patients le parasite y était présent dans 24 cas (6,58% du total et 16,8% du nombre des localisations). Il va sans dire que cette localisation est une des plus graves, vu que le parasite peut difficilement être éliminé de la prostate.

Parmi nos patients, 96 recelaient le parasite dans la vessie également (25,4% du total et 67,2% des localisations). Dans notre précédent travail le taux de parasites présents dans la vessie était de 21,5% donc bien plus faible que le taux actuel. En effet, cette fois, la raison en est qu'à présent nous ne nous contentons pas seulement de l'examen direct du sédiment au microscope, nous ensemençons le sédiment sur des milieux de culture et nous trouvons le parasite bien plus fréquemment qu'auparavant.

Le parasite dans le pyelum a été identifié chez 6 hommes au total (1,7% et 4,2% des localisations). Ce résultat provient du fait que nous avons rarement pu examiner le pyelum, pour des raisons de technique et puis à cause de refus des patients à se soumettre au cathétérisme. Nous avons pratiqué ce dernier dans les cas où les patients avaient été auparavant porteurs du parasite dans la vessie et malgré le traitement, celui-ci persistait ou bien, après un intervalle assez court, réapparaissait dans les urines. C'était, en somme, le signal qui amenait à pratiquer également le cathétérisme des uretères.

En ce qui concerne l'abondance des sécrétions urétrales chez les 346 hommes examinés, celle-ci était très variable. Dans 64 cas (17,54%) il n'y avait point de sécrétion bien que nous ayons trouvé le trichomonas vaginal chez 9 patients. La sécrétion était minime dans 114 cas (31,3%) mais dans 186 cas (51%) elle était, par contre, très abondante. Sur ce nombre 24 porteurs de trichomonas avaient des sécrétions si abondantes qu'elles en étaient gênantes pour eux.

Pour pratiquer l'examen des sécrétions, nous prélevons les frottis sur le prépuce d'abord puis dans l'urètre, après quoi nous faisons uriner le patient, et finalement nous collectons l'urine

nécessaire à l'examen du sédiment. Enfin nous soumettons chaque patient à un léger massage de la prostate afin de pouvoir examiner les sécrétions de la prostate. Dans les cas de cystite résistant au traitement et dans les cas de rechute nous pratiquons également le cathétérisme des urètres. Ces derniers temps, comme nous l'avons dit plus haut, outre l'examen au microscope du sédiment, nous ensemencions ce dernier pour obtenir des cultures, de sorte que nous avons pu procéder ainsi à des examens comparés de chaque sécrétion urétrale.

### *Commentaire*

Bien que le trichomonas vaginal ait déjà été identifié dans la blennorrhagie d'une femme en 1836 par un auteur français, DORNIÉ, l'étude de ce parasite, chez les femmes et les hommes ne commence en réalité que dans le deuxième quart de ce siècle. Cependant il existe des travaux qui relatent des recherches sur le trichomonas vaginal chez les hommes également. Ainsi dès 1876 MARCHAND avait noté la présence du trichomonas vaginal dans les glandes annexes et les voies urinaires des hommes. MÜRS ET DOCK ont confirmé, en 1894 la présence du trichomonas vaginal dans la prostate et les voies urinaires masculines. Outre ACKERMANN ET NIRSCHKE il convient de mentionner STÜTZER, qui jusqu'à la fin de 1938, avait systématiquement étudié les sécrétions de la prostate chez 32 000 hommes et avait dépisté le trichomonas vaginal chez 16 d'entre eux. FRIED ET SORREL décèlent le parasite dans les sécrétions urétrales, ALLEN dans le sédiment de l'urine, en assez grand nombre. Recourant à la cystoscopie cet auteur trouve dans ces cas un œdème bulbeux à pétéchies. ALLEN ET BUTLER considèrent le trichomonas vaginal comme un facteur étiologique responsable d'un assez grand nombre de prostatites chroniques.

### *Résumé*

1) Parallèlement à l'étude de la trichomonose chez la femme il importe obligatoirement d'étudier le conjoint ou le partenaire, de sorte qu'il ne faut pas considérer séparément le problème du trichomonas chez l'homme, car il est commun à l'homme et à la femme.

2) Il est indispensable de rechercher les foyers d'infection chez les deux conjoints, car c'est une condition à l'efficacité d'un traitement.

3) Dans les deux sexes il convient de tenir compte de l'immunité et du diagnostic sérologique.

4) A l'occasion de l'examen des patients du sexe masculin on est tenu de pratiquer tous les examens complémentaires sur les porteurs sains chez lesquels les symptômes

de la maladie apparemment n'existent pas seuls dont les femmes ou les partenaires accusent des réinfections ou rechutes fréquentes.

### *Summary*

Of 364 males, whose wives or sexual partners had trichomonas vaginalis infection, 142 (39%) demonstrated the organism in the urogenital tract. The urethra was involved in all these (39%) the prepuce in 5 (1.38%) prostate, 24 (6.58%) bladder, 111 (25.4%) renal pelvis, 6 (1.7%) Prostate and renal pelvis were inaccessible to therapy which, at present, is local. Examination of the male partner of the infected female is absolutely necessary if both are to be successfully treated.

### *Zusammenfassung*

Der Autor weist auf die Notwendigkeit hin, neben den mit Trichomonas vaginalis infizierten Frauen auch die Ehemänner bzw. Geschlechtspartner zu untersuchen. Ferner ist es unerlässlich, den Sitz der Infektion festzustellen, da erst danach eine wirksame Behandlung möglich wird. Besondere Beachtung verdienen die Patienten, die an Reinfektionen oder häufigen Rückfällen neigen, da diese Rückfälle durch gesunde Keimträger bedingt sein können.

## La valeur comparative des méthodes de diagnostic dans la trichomonase uro-génitale

Comparative Value of Diagnostic Methods in Urogenital Trichomoniasis  
Vergleichende Untersuchungen über den Wert der Methoden zur Diagnose der Trichomoniasis

ALEXANDRU PERJU Bucarest, Roumanie

La trichomonase uro-génitale est une entité morbide parasitaire du tractus uro-génitale de la femme et de l'homme, produite par le flagellé *Trichomonas* Donné, par transmission vénérienne. Par le facteur d'extension numérique qui atteint environ 30% des femmes d'âge sexuelle et presque la moitié de leurs époux, par le facteur d'extension géographique, étant rencontré à travers le monde d'un pôle à l'autre et sur tous les méridiens, par le facteur de transmission sexuelle, ainsi que par le facteur de difficulté thérapeutique, cette parasitose devient un problème d'importance médico-sociale toute particulière, étant à présent la maladie vénérienne la plus répandue.

La mise en évidence du flagellé *Trichomonas* Donné (T.D) dans les exsudats pathologiques est importante dans deux situations

Le déclenchement des nouveaux cas de Trichomonase uro-génitale (TUG)

Le contrôle des résultats thérapeutiques.

Le diagnostic efficient de laboratoire de la TUG dépend de

A. Le mode de prélèvement du produit pathologique lorsqu'il faut tenir compte de

- a) le choix du moment optimal pour l'examen
- b) le choix de la plus adéquate technique de prélèvement
- c) le prélèvement de tous les foyers infestés des voies urogénitales.

B. *L'emploi des méthodes de laboratoire avec le rendement le plus élevé et leur association.*

C. *La réitération des examens*

Dans ce travail on a cherché la valeur comparative des techniques de prélèvement des trois groupes de méthodes de laboratoire, utilisés dans le diagnostic de la TUG

*La méthode de travail*

I *Chez 50 femmes* avec TUG on a cherché les flagellés dans le vagin, dans l'urètre, la vessie urinaire, l'endocervix, la cavité utérine dans les différentes phases du cycle menstruel (après les règles, au milieu du cycle et avant les règles)

Les prélèvements des exsudats pathologiques ont été effectués en même temps à l'aide des techniques suivantes du *vagin* avec l'anse de platine, avec la spatule par le grattage de la muqueuse vaginale et le prélèvement du contenu vaginal après l'instillation de bouillon glucosé 1% (37°C) On a effectué le prélèvement de l'*urètre* avec l'anse de platine, avec la curette de chalazion par le grattage de la muqueuse urétrale et le prélèvement du contenu urétral après l'instillation associé au massage de l'urètre. De la *vessie* on a prélevé avec la sonde, on a centrifugé à 1500 tr/min et on a employé le sédiment pour l'examen On a prélevé de l'*endocervix* le produit de grattage avec une petite curette. On a prélevé de l'*utérus* le produit de raclure ou aspiration et durant la menstruation, on a recueilli le sang avec la seringue BRAUN Chez 12 femmes on a fait chaque jour l'hémoculture du sang menstruel pendant toute la durée des règles. Durant les prélèvements on a respecté avec la plus grande rigueur les règles d'asepsie et d'antisepsie et on a eu un soin particulier que les exsudats pathologiques ne soient pas entraînés par voie ascendante du vagin dans l'utérus et de l'urètre dans la vessie.

Chez 50 hommes avec TUG on a prélevé les produits pathologiques à différents intervalles après la miction (30 min., 2 et 8, 10-12 h.) On a fait les prélèvements en utilisant à la fois les techniques suivantes *du sillon balano-préputial*, avec l'anse de platine, avec la curette, par grattage léger de la muqueuse, surtout dans la région du frein et le prélèvement après l'instillation associée au

massage. De l'urètre - avec l'anse de platine, avec la curette de chalazion, par un léger grattage de la muqueuse urétrale à une profondeur de 2-3 cm. instillation de bouillon glucosé avec le massage de l'urètre et l'examen du sédiment obtenu des premiers 10-12 ml d'urine. On a prélevé de la prostate - après la miction - le produit obtenu par instillation associée au massage. Tout de suite on a prélevé chez une partie des malades (17 cas) le sperme pour l'examen.

Chez les deux séries de malades, les exsudats récoltés par les techniques énumérées ont été ensemencés sur deux milieux de culture (ROIRON et G.P.L.M.)

II Chez 300 femmes présentées aux consultations de gynécologie on a prélevé le contenu vaginal dans la période immédiate post menstruelle pour 3 frottis. On a instillé ensuite dans le vagin 3-5,5 ml. de bouillon glucosé 1% on l'a rendu homogène avec le contenu vaginal, et on l'a recueilli dans une éprouvette qui a été mise au thermostat à 37 C.

Chez 100 hommes époux des malades de TUG on a prélevé le contenu urétral pour 3 frottis 8-12 h après la miction par un léger grattage de la muqueuse urétrale avec la curette. On a instillé ensuite 3-5,5 ml. de bouillon glucosé dans l'urètre et après le massage de l'urètre et de la prostate, on a recueilli le contenu dans une éprouvette qui a été mise au thermostat.

L'examen a été fait par 3 groupes de méthodes : méthodes d'examen extemporané, méthodes par fixation-coloration des frottis et méthodes par cultures. Pour chaque préparation on a employé 1-2 gouttes du contenu de l'éprouvette. L'examen a été fait au microscope en lumière directe, champ noir, contraste de phase et trois colorations vitales : rouge-neutre 1/500 (examen avec filtre vert) bleu de crésyle 0.75% safranine 0.1%. Les trois frottis ont été colorés avec bleu de méthylène, coloration trichromique utilisée pour des frottis cytohistologiques (méthode DAMLA MUSTER) et acide osmique 1% - Giemsa (méthode JIROVEQ). L'examen microscopique des frottis extemporanés et colorés, a été fait avec beaucoup de patience et méticulosité, ayant soin de parcourir avec attention toute la surface de la préparation. Le reste du contenu de l'éprouvette a été ensemencé sur 6 milieux de culture : le milieu SOREL, JIROVEQ, INOKI-HAMADA, TERAS, ROIRON RATNER et G.P.L.M. TRUDEL JOHNSON

III Afin de suivre si le nombre de cas de la TUG s'accroît par la répétition des examens, les 112 femmes et 49 hommes du deuxième groupe étudié, ont été examinés par deux fois (seulement par des cultures sur le milieu ROMON et C.P.L.M.) dans un intervalle de 7-12 jours depuis le premier examen.

Tous les examens ont été faits dans le même cabinet, complètement outillé à cet effet. Les instruments de prélèvement, les solutions diluantes, les colorants vitaux ainsi que tous les outils de la laboratoire, ont été tenus au thermostat avant l'emploi. Le bouillon glucosé 1 % (37 C) que nous utilisons systématiquement à l'examen des préparations facilite en grande mesure le décollage des trichomonas. Dans ce milieu, les flagellés modifient leur forme en devenant ovales et en même temps très mobiles. Afin de pouvoir appliquer dans les meilleures conditions la méthode des cultures, on a respecté strictement les détails techniques concernant la préparation des milieux, ainsi que l'ensemencement des produits pathologiques.

### Résultats

#### A. La valeur comparative des méthodes de prélèvement

a) *Le choix du moment optimal de prélèvement du produit pathologique.*

En comparant la valeur des résultats des prélèvements faits du vagin dans les diverses périodes du cycle menstruel nous avons constaté que le nombre le plus élevé des cas a été rencontré au cours de la période immédiatement postmenstruelle (1-2 jours après les règles). Si on compte que ce chiffre est égal à 100 % alors dans la période intermenstruelle, le nombre de cas positifs est de 76 % et dans la période prémenstruelle de 90 %. La courbe de pourcentage des cas positifs trouvés dans les différentes phases du cycle menstruel, a la même allure que la courbe qui représente la variation numérique des parantes par ml de contenu vaginal. Nous n'avons pas trouvé de variations liées au cycle menstruel, dans les prélèvements faits de l'urètre, vesse glandes de SKENE ou de BARTHOLIN. Mais le pourcentage des cas positifs a diminué de 38 % au niveau de l'urètre lorsque les prélèvements ont été faits à 30-60 min. après la miction.

Seulement les prélèvements de l'endocervix faits 1-3 jours après la fin des règles et les prélèvements endométriaux dans la dernière



journée de la menstruation, ont donné des résultats positifs. Les prélèvements endocervicaux et endométriaux faits dans la période intermenstruelle ont été constamment négatifs.

Chez les hommes, la recherche du T.D. à divers intervalles après la miction a montré que le nombre des cas positifs s'accroît d'autant plus que cet intervalle est plus long. Si on compte que le nombre des cas positifs identifiés 10-12 h. après la miction est égal à 100% nous avons trouvé après 30 minutes 54% de cas positifs, après 2 h. 62 % après 6 h. 78% et après 8 h. 96%.

#### *b) La choix des plus adéquates techniques de prélèvement*

Chez les femmes, le prélèvement du vagin par la technique de l'instillation avec bouillon glucosé, a donné des résultats supérieurs d'environ 16% par rapport aux prélèvements faits avec l'anse de platine ou la spatule. Le prélèvement avec la curette de l'urètre, a donné des résultats égaux avec la méthode de l'instillation, le nombre des cas étant de 22% plus élevé que par la méthode du prélèvement avec l'anse.

Chez les hommes la technique de prélèvement avec la curette et la technique de l'instillation, ont donné des résultats égaux. Si nous considérons le nombre de cas dépistés par une de ces dernières techniques égale à 100% alors on a obtenu par les autres techniques de prélèvement, les résultats suivants le prélèvement à l'anse 84% la recherche des parasites dans le sédiment urinaire des premiers 10 ml. de l'urine 26% et dans les flocons urinaires 8%

#### *c) Le prélèvement de tous les foyers infectés du tractus uro-génital*

La recherche systématique, chez 50 femmes avec TUG de l'infestation des voies uro-génitales avec T.D. a montré les résultats suivants

- Dans le vagin 47 cas (94%)
- Dans l'urètre 43 cas (86%).
- Seulement dans le vagin 7 cas (14%)
- Seulement dans l'urètre 3 cas (6%)
- Coexistant dans le vagin et dans l'urètre 40 cas (80%)
- Dans la vessie urinaire 18 cas (36%)
- Coexistant dans le vagin, l'urètre et dans la vessie urinaire 15 cas (30%).
- Coexistant dans l'urètre et dans la vessie urinaire 3 cas (6%).
- Dans l'endocervix 5 cas (10%).
- Dans l'utérus 5 cas (6%).
- Coexistant dans l'endocervix et l'utérus 2 cas (4%)
- Coexistant dans le vagin, l'endocervix, l'urètre 2 cas (4%).

La recherche systématique chez 50 hommes avec TUG de l'infestation du tractus uro-génital avec T.D. a montré les résultats suivants

- Dans le sillon balano-préputial 3 cas (6%)
- Dans l'urètre 39 cas (78%)
- Dans la prostate 42 cas (84%).
- Dans le sperme 6 cas (33,3%) ou examiné seulement 17 malades.
- Concomitant dans le sillon balano-préputial et dans l'urètre 3 cas (6%).
- Seulement dans l'urètre 8 cas (16%).
- Seulement dans la prostate 11 cas (22%)
- Concomitant dans l'urètre et dans la prostate 11 cas (62%).
- Concomitant dans l'urètre, dans la prostate et dans le sperme 6 cas.

### B. La valeur comparative des méthodes de laboratoire

La recherche systématique par les trois groupes de méthodes de laboratoire a permis l'identification chez 300 femmes, de 86 cas (28 6 %) de TUG et chez 100 hommes, époux ou partenaires des malades avec de la TUG 41 cas (41 %) Les résultats comparatifs des méthodes de mise en évidence des flagellés sont représentés dans les tableaux I, II, III, IV. On a fait la représentation du pourcentage en considérant le nombre total de cas de TUG de ceux séparément dans chaque groupe de femmes et d'hommes comme étant 100%

Tableau I

Valeur comparative des méthodes d'examen à l'état frais

Méthodes d'examen à l'état frais		Colorations vitales						Total
		Examen direct	Champ noir	Osmium de phase	Rouge neutre	Bleu de méthylène	Safran	
femme	nombre de cas	68	71	72	74	72	75	75
	pourcentage	79,8	82,3	83,7	86,0	83,7	87,4	87,4
homme	nombre de cas	20	20	22	27	26	28	30
	pourcentage	48,7	48,7	53,6	63,8	63,4	70,7	73,1

Tableau II

Valeur comparative des méthodes d'examen par coloration

Méthodes de coloration		Bleu de méthylène	Oséventon trichomonas	Giemsa	Total
femme	nombre de cas	62	59	74	74
	pourcentage	72,0	67,2	86,0	86,0
homme	nombre de cas	17	23	33	33
	pourcentage	41,4	56,1	80,4	80,4

Tableau III

Valeur comparative des méthodes d'examen par cultures.

Méthode de culture		Sorel	Jirvet	Isaaki-Hameda	Terao	Reiter-Ratner	Troncl-Jakman	Total
femme	nombre de cas	72	75	79	80	83	85	86
	pourcentage	83,7	87,2	91,8	93,0	96,5	98,6	100
homme	nombre de cas	31	30	35	36	39	58	41
	pourcentage	73,6	73,1	83,3	87,8	93,1	82,4	100

Tableau IV

Valeur comparative des méthodes de diagnostic de la trichomonose uro-génitale.

Méthodes d'examen		Examen à l'épave fine	Examen par coloration	Examen par culture	Total
femme	nombre de cas	75	74	86	86
	pourcentage	87,4	86,0	100	100
homme	nombre de cas	30	33	41	41
	pourcentage	73,1	80,4	100	100

## C. La répétition des examens

Chez 112 femmes on a décelé par trois examens répétés dans un intervalle de 7-12 jours un total de 34 cas (30 3%) avec TUG avec deux cas de plus par rapport au premier examen. Chez 39 hommes époux des malades de TUG on a décelé 21 cas (42 8%) avec 3 cas de plus par rapport au premier examen. La différence entre le pourcentage du premier examen et le pourcentage de tous les cas dépistés, est de 1 8% chez le groupe de femmes et chez les hommes 4 fois plus grand, 8 1%.

Des études comparatives intéressantes, concernant les différentes méthodes de laboratoire dans la TUG ont été faites par ROIRON SOREL, KLAN ET DAY COUTE, WHITTINGTON etc. Ces travaux effectués surtout sur des groupes de femmes, ont mis en évidence la supériorité des méthodes par cultures, mais les opinions étaient partagées à l'égard du diagnostic microscopique, certains auteurs considérant efficaces les méthodes d'examen extemporané, d'autres considérant plus avantageuses les méthodes des préparations fixée-colorées.

Vu que la TUG présente certaines particularités tant chez la femme que chez l'homme en ce qui concerne la fréquence de l'infestation, la variation dans l'intensité de l'infestation dans les divers organes des voies uro-génitales, etc. nous avons choisi pour étudier la valeur comparative des diverses méthodes de diagnostic de cette parasitose deux groupes parallèles de femmes et d'hommes.

On a prêté une attention toute particulière tant aux techniques de prélèvement qu'aux méthodes de laboratoire. Le choix du moment optimal pour l'examen a grandi les chances de décollément des flagellés. Les valeurs les plus élevées ont été obtenues lorsque les prélèvements ont été faits chez les femmes dans le vagin et l'endocervix 1-3 jours après la fin des règles et dans l'urètre, les glandes de Skene, les glandes de Bartholin et la vessie urinaire pendant toute la durée du cycle, la probabilité du décollément de T.D. dans ces repères dans la période intermenstruelle étant plus grande que dans le vagin. Les examens endouterins par l'hémoculture du sang menstruel qui ont donné des résultats positifs, lorsqu'ils ont été effectués le dernier jour de la menstruation présentent une importance pratique, en indiquant la nécessité de l'administration du traitement local à ce niveau axé sur la période menstruelle. Chez les hommes, l'examen urétral fait 8-12 h. après la miction, ainsi que l'examen de la prostate et la spermoculture faits 7-12 jours après le dernier contact sexuel, ont donné les meilleurs résultats.

On a accordé une importance toute particulière aux techniques de prélèvement des exsudats pathologiques, afin de pouvoir enlever les parasites réfugiés dans la profondeur des foyers uro-génitaux. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant les techniques suivantes : chez les femmes le prélèvement du vagin par instillation de bouillon glucosé, de l'urètre par le grattage de la muqueuse ou instillation, de la vessie par l'examen du sédiment, de l'endocervix par la culture du produit de raclure et de la cavité utérine par l'hémoculture du sang menstruel.

Chez les hommes, les procédés de prélèvement de l'urètre à la curette ou par instillation et de la prostate par instillation de bouillon glucosé associé avec massage, ont donné les meilleurs résultats.

L'hémoculture, dans la dernière journée des règles et la spermoculture sont actuellement les méthodes que nous considérons les plus accessibles pour mettre en évidence l'infestation à T.D. des voies génitales supérieures chez la femme et chez l'homme.

L'infestation plurifocale concomitante ou successive chez la femme et chez l'homme oblige à rechercher la présence de T.D. dans tous les repères accessibles à l'examen. Chez la femme, il est nécessaire de chercher le T.D. dans le vagin, l'urètre et si possible dans la vessie urinaire, l'endocervix et la cavité utérine et chez l'homme dans l'urètre, dans la prostate et éventuellement dans le sperme.

L'examen de ces foyers multiples, qui peuvent cacher les flagellés, doit être fait avec une grande attention surtout lorsqu'on effectue le contrôle des résultats du traitement appliqué.

En comparant les résultats obtenus par les trois groupes de méthodes de laboratoire, nous avons constaté

Sur les procédés d'examen extemporané, la coloration vitale avec safranine a donné les résultats les plus élevés (87,4% chez les femmes, 70,7% chez les hommes). Les résultats les plus bas ont été obtenus par l'examen en lumière directe, avec lequel on a réussi chez les hommes à identifier le T.D. seulement chez 48,7% du total des cas, où l'on a décelé l'infestation.

Si au groupe de femmes, les méthodes d'examen extemporané ont donné des résultats avec des valeurs rapprochées, la différence de pourcentage entre la coloration vitale et l'examen en lumière directe, a été seulement de 7,6% tandis que chez le groupe d'hommes, les colorations vitales ont eu une supériorité de 24,4% par rapport à l'examen direct.

Parmi les méthodes de fixation-coloration que nous avons utilisées, la méthode Giemsa a donné les meilleurs résultats, tandis que les deux autres méthodes ont été inefficaces pour la découverte du T.D. En comparaison avec la méthode de coloration vitale, la méthode Giemsa a donné des résultats semblables chez le groupe de femmes et a été supérieure de 7,3% chez les hommes. La méthode de cultures a permis l'identification du plus grand nombre de cas d'infestation à T.D. Les milieux Trussel Johnson et Rouzon-Ratner dans notre expérience, ont donné les valeurs les plus élevées (98,8% chez les femmes et 95,1% chez les hommes). La différence entre les valeurs extrêmes données par les différents milieux que nous avons utilisés, est presque égale chez les deux groupes étudiés (19,5% chez les hommes, 15,1% chez les femmes).

Chez le groupe de femmes, cette méthode a permis d'obtenir des valeurs de 12,6% plus grandes que l'examen des exsudats natifs et chez les hommes de 27% plus élevées. Rapportées à l'examen des préparations colorées par la méthode Giemsa, les cultures ont montré des valeurs plus élevées de 14% chez les femmes et de 19,6% chez les hommes. Avec le milieu Sorel et Jirovec, le nombre de cas identifiés a été pareil aux résultats obtenus par la coloration vitale. L'association des différentes méthodes de laboratoire ainsi que la répétition des examens à certains intervalles de temps, augmente

les chances d'identification du T U dans les exsudats pauciparasitaires.

Lorsqu'il existe des conditions techniques adéquates et lorsqu'elle est effectuée par une personne entraînée par la réponse immédiate et par la valeur élevée des résultats, la méthode de coloration vitale, représente une méthode de diagnostic courant pour l'examen en masse chez les femmes. La méthode des préparations fixées-colorées est recommandée seulement lorsqu'il n'y a pas de conditions pour un examen immédiat.

La méthode des cultures est la méthode la plus sûre de diagnostic de la T U G et bien qu'elle présente certaines difficultés techniques, elle est recommandée chaque fois qu'on exécute l'examen des hommes, le contrôle des résultats thérapeutiques ou lorsqu'on cherche les formes latentes asymptomatiques, ou d'infection haute des voies uro-génitales.

Actuellement on ne peut concevoir de faire des études statistiques et des recherches de la TUG sans utiliser les méthodes de culture sur des milieux de la plus grande efficacité.

Grâce aux méthodes de laboratoire sensibles dont nous disposons et avec lesquelles on a pu déceler les flagellés dans les voies uro-génitales chez les femmes et chez les hommes, il a été possible de soutenir la conception que cette parasitose est une entité morbide - la trichomonase uro-génitale.

### *Résumé*

L'auteur considère que le diagnostic efficient de la Trichomonase uro-génitale dépend de : a) Le mode de prélèvement du produit pathologique, lorsqu'il faut tenir compte du moment optimal pour l'examen, de la plus adéquate technique de prélèvement et du prélèvement de tous les foyers infestés des voies uro-génitales; b) L'emploi des méthodes de laboratoire avec le rendement le plus élevé et leur association; c) La répétition des examens.

On étudie parallèlement chez 50 femmes et 50 hommes différentes méthodes de prélèvement des divers foyers des voies uro-génitales. Chez 300 femmes = chez 100 de leurs époux, on étudie les trois groupes de méthodes de diagnostic de laboratoire : examens contemporains, méthodes de fixation-coloration des frotis et méthodes par cultures. Enfin on répète les examens chez 112 femmes = 49 hommes. L'infestation trichomonasique est identifiée chez 28,6% des femmes et chez 41% de leurs époux.

### *Summary*

Efficient diagnosis in urogenital trichomoniasis depends on : a) the manner in which the specimen is obtained (optimum time, adequate technique, all foci of infection); b) use of most sensitive laboratory methods; c) repetition of examinations.

In 50 men and 50 women different methods of obtaining specimens in different sites in the urogenital apparatus were used. In 300 women and 100 of their husbands three groups of methods were employed in laboratory study. The first group included microscopy in direct light, dark field, contrast microscopy and vital staining. The second category included staining with methylene blue, trichrome (Danile-Muster) and acetic acid-Giemsa (Jakovcic). Culture was the third method. Examination was repeated in 112 women and 49 men. Trichomonal infection was established in 28.6% of the women and in 41% of the husbands.

### *Zusammenfassung*

Der Autor führt aus, daß die sichere Diagnose der Trichomoniasis abhängt von

- a) Art und Zeitpunkt der Entnahme des zu untersuchenden Materials und der Untersuchung aller in Frage kommenden Herde des Urogenitalsystems;
- b) der Anwendung der erfolgversprechendsten Labormethoden;
- c) der Wiederholung der Untersuchungen.

Bei 50 Männern und 50 Frauen wurden verschiedene Methoden der Materialgewinnung vergleichend untersucht. Die Ergiebigkeit der drei Labormethoden Untersuchung der Nativpräparate Färbung und Kultur wurde bei einer Gruppe von 300 Frauen und 100 unter ihren Männern verglichen. Mehrfach vorgenommen wurden die Untersuchungen bei 112 Frauen und 49 Männern. Bei 28,6% der Frauen und 41% ihrer Gatten wurden Trichomonaden gefunden.

Urologic Clinic, José Joaquín Aguirre Clinical Hospital,  
Medical Faculty Chile University Santiago de Chile

## Genito-Urinary Complications of Non Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in Males

Les complications génito-urinaires de l'urétrite non gonococcique et de la  
trichomonose chez l'homme  
Urogenital-Komplikationen der nicht gonorrhoeischen Urethritis und  
Trichomonaden-Erkrankung bei Männern

WALDEMAR E. COUTTS, EDNA SILVA INZUNZA,  
AND BENJAMIN TALLMAN

Non-specific inflammations of the genito-urinary tract, a heroic term under which we pompously minimized our ignorance of their true nature, have been slowly separated into definite groups. These groups correspond to the fungal viral, spirochetal, proto- or metazoan agent diseases.

If we consider that abnormal sexual intercourse (ambitus, recto-penis, coitus analis) are more frequent than we think and that these cavities contain saprophytic and pathogenic germs, we can explain that non-bacterial micro-organisms, by direct or indirect means and in suitable conditions, may produce infections or infestations of the genito-urinary tract.

*Fungal infections.* According to some authors many species of fungi are found in body cavities (TODD KNIGHTON FISHER, NEGROMI, 1935) including the genito-urinary tract, but according to CASTELLANI (1929) they are pathogenic only when they are found in large numbers, but to date the real cause of their virulence has not been found. Recently (1954) AUCKLAND AND PRESTON established the pathogenic role of fungi in the genito-urinary tract.

Many varieties of fungi have been described that produce balanitis, urethritis, prostatitis, epididymitis, vasculitis, pyelo-



nephritis, etc., but the most frequent is *Candida Albicans*. The diagnosis may be easily made of pathogenic material in fresh preparations observed by contrast phase microscopy or dark field illumination, if mycelium is present (SILVA INZUNZA AND COUTTS, 1953 1954 SILVA INZUNZA et al., 1954 ; SILVA INZUNZA AND OLMEDO, 1957). On the other hand it is necessary to use stained smears or cultures in appropriate media (FERRADA, 1946 ARDIMAN 1951 FAUNDES, 1955). It is necessary to interpret carefully the value and importance of the presence of fungi in smears and sediments, specially if they coexist with other micro-organisms. Actinomycosis is not frequent among us. Pozo in 1950 noted 4.1% of genito-urinary localizations. In 1949 CASTRO AND FERRADA described a case involving the epididymis. COUTTS (1948) studied two cases of urethritis in men with *Candida Albicans*, one of which presented also a fungal prostatitis. The same authors found fungi in two cases of chronic abacterial epididymitis (Epididymectomy).

In 1921 MÜLLER observed a case of urethrocystitis due to *Saccharomycetes* and MOULDER in 1946, described a case in the bladder due to *Candida Albicans*. FERRADA (1946) pointed out another case in the bladder due to *Candida Tropicalis*.

It is possible that if cultures were made of the material obtained by aspiration of the abacterial processes, the percentage of fungal lesions might attain major proportions. We have now adopted this practice especially in the case of non bacterial epididymitis.

*Virus refferens* This question has been studied by many authors, but it is little known among urologists. Many viruses are capable of invading the genito-urinary tract and producing disease herpes simplex, mumps, lymphogranuloma venereum Reiter's disease, Behcet's syndrome, etc. (LEVADITI, 1922 ESPILDORA AND COUTTS, 1934 KITAGAWA, 1934 HARKNESS, 1945 COUTTS, 1947 1948 DUREL et al., 1955 SIMOULET 1955). The diagnosis is made by staining methods Mann, Victoria blue Machiavello, showing the presence of inclusion bodies or clumps of elementary bodies, intraepithelial or freely outside the cells. They are Feulgen and McCallum negative and acid resistant. They never develop on artificial culture media. They can remain for years in a latent or inactive state until reactivated by favorable factors.

LV virus is well known as a cause of urethritis (HELLER STRÖM 1929 HLEBERG AND LÖWENSTEIN 1930 POLLAK, 1933

COUTTS AND BANDERAS, 1934 MAY 1938 MAY AND CASTIGLIONI, 1938 etc.)

Urethral strictures may occur as complications of urethritis (LEINERT 1919 KLEBERG 1928 1935). Reviewing urethral strictures during the past thirty years, COUTTS found that in a large proportion there was a past history of LV inguinal buboes and positive Frei reactions that is why he attributes the origin of urethral strictures to LV virus and not to gonococcus as has been maintained until now

LV virus may also produce other complications such as prostatitis, vesiculitis, epididymitis, orchitis, as has been demonstrated, among others by COUTTS AND VARGAS-ZALAZAR, 1936 SATO AKIRA, 1936 BIZZOTERO AND FRANCHI, 1937 HUARD AND JOYEUX, 1939 BASTOS DE SEQUEIRA, 1942 MIDANA, 1942 GROSSER, 1947 etc.

The bladder is also occasionally affected by virus disease. In 1926 DUBOIS described a case in which he found herpetic vesicles in the urethra and bladder in a case of herpes zoster. In severe cases of dengue fever the bladder has been found to be haemorrhagic. There have also been described cases of cystalgia associated with lymphnode masses due to LV in which cystography shows a deformity of the bladder contour neighbouring the lymph node mass (COUTTS, 1938a COUTTS et al., 1938). Rectal and genital tertiarism frequently involved the posterior urethra, neck, trigone and bladder walls (WEINERBACH et al., 1934 TOURAINE AND VIALATTE, 1936 BANGU et al., 1936 COUTTS, 1938a VARGAS-ZALAZAR, 1944). COUTTS AND VARGAS-ZALAZAR (1945a,c) described a fibrous condition of the vesical neck and interstitial cystitis, after finding LV virus in surgically removed tissues.

Even the kidneys do not escape virus disease and this fact is little known.

In 1935 BEWDER described a case of haemorrhagic nephritis and renal degeneration in measles, mumps (SABRAZES et al. 1927 DUTTA, 1935) in psittacosis (WILSON 1930) GUTMAN (1939) nephritis due to LV virus LOBO OWELL AND LEYTON (1941) observed functional changes in the kidneys during secondary and tertiary state of LV the same is reported by MIDANA in 1940 REICHEL AND CONNOR (1935) found necrotic zones disseminated in the renal cortex AHUMADA (1943) in a case of esthomena found kidney amyloidosis. Experimentally GOMES AND MAGALDI JORDAO

(1942) and COUTTS et al. (1943) have produced nephropathies in monkeys and guinea pigs with LV virus from human buboes. It is necessary to remember that sometimes two or more viruses can coexist producing simultaneously characteristic manifestations (SYVERTON AND BERRY 1947) a fact that we must bear in mind in order to evaluate the evolution of virus diseases of the genito-urinary tract.

*Spirochete infections* This group of infections, except those due to *Sp. pallida*, has been little studied among us and abroad. Moreover it is known that a large number of spirochetes are found in different parts of the organism especially in the oral and rectal cavities, which is a very important fact in our study owing to the frequency of abnormal sexual intercourse (suctio-penis, lambitus, pederastia, etc.)

We preferably base diagnosis on fresh smears observed under dark field illumination or contrast phase microscope (COUTTS et al. 1952 1952a,b with SILVA 1952 COUTTS AND COUTTS, 1953 COUTTS et al. 1954 SILVA INZUNZA AND COUTTS, 1953 1954 SILVA INZUNZA et al., 1954) HARENESS, (1950) as we considered dark field illumination superior to the stain methods. Sometimes the diagnosis can be made because the spirochetes are divided up into granules or coccoid forms according to the life cycle, a fact shown by SIMON AND MOLLINEDO (1941) and COUTTS AND COUTTS (1953) Study with the electron microscope has greatly contributed to the advance of our knowledge of these micro-organisms (WILE et al. 1942 MORTON AND ANDERSON 1942 MUND et al. 1943 WILE AND HEARNY 1943)

Some cases of urethritis due to spirochetes (CASTELLANI AND CHALMERS 1919 BAGGIOALUPPO 1926 MACFIE, 1931 COUTTS et al., 1937 BUSTAMANTE, 1938) have been reported in the literature. COUTTS AND MONETTA (1938b) reported three cases of *Spirilla* urethritis in males following suctio penis. In the so-called abacterial pyuria some authors (VARGAS-ZALAZAR, 1937 COUTTS, 1938b BISQUERT 1938 COUTTS AND VARGAS-ZALAZAR, 1945c, 1946 CARO 1946 FIELDSEND 1947) have found spirochetes. COUTTS attributes the origin of the syndrome to oral cavity spirochetes, by direct mechanism (lambitus, suctio-penis 1933) or by transient spirochetemia (CAVALIÉ AND MANDOU, 1921 SAEZ DE LA CALZADA, 1943) Spirochetes have been found in cases of abacterial or residual chronic prostatitis. COUTTS et al (1947)

reported them in five of fifty cases, ATLAS (1948) in sixteen of forty patients. COUTTS (1948) added six cases from his private practice. SILVA INZUNZA (1948) found them in twelve of a series of ninety-six patients. In 1954 MÜLLER confirmed this fact and called it prostatitis spirochaetosa. Sometimes spirochetes have been found in renal inflammatory processes (LE PLAY et al., 1912 KON AND WATABIKI, 1918) NANKIVELL and SUNDELL described this organism in trench fever and others in Weil's disease and in war nephritis (SALOMON and NEVKU) Other authors, PATTERSON (1917) STODDARD (1917) and SYMONDS (1917) found spirochetes in urine of fever processes of general infections.

*Protozoal infections* The protozoa which can infect the genito-urinary tract include Amebas, Bodo Lamblia, Balantidium coli, but undoubtedly the most frequent and best known is Trichomonas vaginalis.

*Amebic infections* Entamoeba histolytica and E. coli are pathogenic for man, based on the presence of the protozoa in secretions and urine and disappearance of symptoms after appropriate treatment. WATSON (1947) proved it, obtaining positive inoculations in kittens. The diagnosis is made in fresh unstained preparations under dark field or contrast phase microscope by the characteristic amebic movements, that must not be confused with blister formations (COUTTS AND SILVA INZUNZA, 1957) Also, it may be observed in smears stained with hematoxylin.

Amebas may produce renal abscess, epididymitis, cystitis, orchitis, etc. (CABOT 1936 COUTTS AND MARTINI, 1942) Among prostitutes, CARO (1946) found it in 11% in urine without bladder symptoms.

*Lamblia*. It is not frequent, but sometimes has been found in pederasts with acute or chronic erosive balano-posthitis and in prostitutes with vulvo-vaginitis. (GABRIELLE et al., 1938 CASTRO et al., 1949 SILVA INZUNZA AND COUTTS, 1953 COUTTS AND SILVA INZUNZA, 1957) It must be kept in mind especially in war camps because of frequent transient pederastic practices.

*Balantidium coli*. We have never found it, but BRUMP mentions that MALIWA and VON HANS described a case of urethritis, cystitis and pyelonephritis in a woman. RENDINGER, cited by CRAIG AND FAUST 1943 added another case of bladder infection.

*Astazael infections* In 1938 BIGNERTT AND COUTTS reported a case of urinary bilharziosis and afterwards COUTTS saw a case

in a man from Egypt. Other authors, MARTIN LAVAL, 1949 REDEWILL, 1949 stressed the role of *Oxyuris* and *Strongyloides stercoralis* involving the genito-urinary tract.

*Trichomonas infections* *Trichomonas vaginalis* was considered for many years as a problem affecting only women, in spite of the fact that, sporadically the presence of the parasite was described in men suffering from an inflammatory process of the urethra.

It is only since the introduction of antibiotics and the frequency of residual post-gonococcal urethritis following adequate penicillin therapy (DUREL et al., 1954) as well as the multiplication of cases of so-called *abacterial* or *non-specific* inflammation of the genitals that a better knowledge of *Tr vaginalis* infection and its complications in both sexes has gradually been increasing the importance of a process which can now be safely considered as a definite disease entity according to some authors it is the "seventh venereal disease" (POMEROY 1948 FREEB 1948)

*Trichomonas Vaginalis* The parasite was first observed in the year 1836 by DONNÉ in the vaginal discharge of a female. It is commonly described as a pear-shaped or ovoid pentaflagellated protozoon varying in size from 10-30 microns long by 5-15 broad. According to some authors the differences in size of *Tr vaginalis* observed in discharges represent racial or strain differences (BLAND et al 1932 PATTYSON 1937 etc.) Our observations do not favor these suggestions as on adding by capillarity a 5% aqueous fluorescein to fresh preparations, trichomonads 3-5 microns in length may be found along with the largest forms in the same discharge and represent different periods of growth of the parasite. Under dark field and in Bounn fixed unstained preparations of human discharge, a highly refractive ribbon of cytoplasm is seen surrounding the body of *Tr vaginalis*. This ribbon would correspond to the external membrane. Four free flagellae emerge from the upper pole of the body and arise at the blepharoblast, an anteriorly located intracytoplasmic structure situated close to the nucleus representing a part of the neuromotor system of the parasite. The fifth flagella adheres to one of the borders of the body and represents the undulating membrane. In fixed unstained preparations observed under dark field, free flagellae appear segmented some have the aspect of a rosary. We have often observed both in fresh and fixed preparations an inward bending of the free extremity of flagellae. The axostyle which appears as a rod, also arises at the blepharoblast, follows the

contour of the nucleus, crosses the entire length of the body and sometimes can be observed projecting outward from the lower pole as a firm, straight, pointed structure. A large nucleus close to the upper pole, a parabasal body and a few other structures are contained in the interior of the body. This trophozoite stage is the only one universally accepted.

KÜNTZLER, in 1879 indicated that he had seen a cytostome leading into an esophageal tube—a statement he later altered. A cytostome was seen once by REULING (1921). LESTON (1940) denied this possibility. FARRER (1948) also described a possible cytostome or mouth in some species. We have observed a cytostome leading into a tube that crosses the length of the body and opens at the posterior extremity (COUTTS et al., 1955). So far nothing definite is known as regards multiplication and development of the parasite. According to some authors along with a simple asexual binarial division there would exist a sexual type in which an important part is played by certain cystic or pseudo-cystic formations observed both in secretions and in cultures (BENZEN 1910; BARLOW 1916; POWELL, 1919; BALKOW 1935; GOODALL, 1938; ZIMMER, 1941; LYDON 1945 etc.). LANGRISH (1953) denied the existence of a resting form or encysted stage. Other authors uphold that they multiply by budding (CÁPER, 1927; HERR, 1931 etc.).

The possible existence of an intraepithelial phase or stage of development has recently been upheld by MICHALZEK (1953). WERNON (1926) has shown *Tr. vaginalis* in sections under the epithelium of the bowel and we too, (1952) in sections of the epididymis. *Tr. vaginalis* in secretions do not always present the same morphological aspect. Several authors have described *Tr. vaginalis* of small size and without flagellae which may represent degenerative forms of the parasite. Such forms recover their properties when the conditions of the "habitat" become favorable. Atypical forms have recently been described by several authors (KUCERA, 1950; PETICHURSKI, 1951). DAVIS AND GRAND (1952) mention that under unfavorable conditions *Tr. vaginalis* lose their normal shape becoming spheres. Follow-up observations by us in a small group of infested women revealed daily variations in morphology unrelated to phases of the menstrual cycle or to changes in vaginal acidity (pH). Some days globoid forms predominate in which the axostyle is exceptionally protruding. Some of these forms, under darkfield examination show a pale-bluish transparency of the body. In most

cases, the undulating membrane shows a broader and more intense refractiveness along one of the borders. On other days we note a predominance of pear-shaped or ovoid forms with all structures as described in text books. On other days, very few or no trichomonads are found when we add by capillarity a few drops of 5% aqueous fluorescein solution we observe under dark-field examination numerous bright-green rounded bodies surrounded by a highly refractive membrane varying in size from a pin point to that of a normal sized trophozoite. Sometimes we find numerous bright green rounded bodies of varying sizes in the interior of epithelial cells. After observing hundreds of slides we have concluded that all structures presenting the green colour are phases or stages of a trichomonal development.

Fluorescein is a vital stain for *Tr vaginalis* which rapidly in 1 to 2 minutes renders a bright-green colour. Bodies only are stained flagellae, undulating membrane and axostyle do not stain at all. Movement is preserved. Epithelial cells and pyocytes stain after 15-30 minutes (COUTTS AND SILVA INZUNZA, 1954)

The presence of *Tr vaginalis* in fresh preparations can be shown under the ordinary or phase-contrast microscope. If the material contains large amounts of pyocytes it should be diluted with normal saline in order to make observation and identification of the parasite easier. Movements of the flagellae permit their differentiation from pus cells. According to our experience and that of other authors (LYDON 1945 KOLANKOWSKI 1951 etc.) dark field observation is the best method.

Unstained smears left to dry at ordinary room temperature and immediately observed under dark field will show the parasite and its flagellae very clearly especially if pus cells are numerous. Such a preparation is very unstable and is useless after 20 minutes. Smears fixed before complete drying at room temperature with Bouin's fluid during 30 seconds, washed in distilled water and dried under filter paper when observed under dark field reveal the parasite body slightly deformed but flagellae stand out clearly. Such slides keep for months and can be shipped from any distance to a Central Laboratory for diagnosis (SILVA INZUNZA AND COUTTS, 1954). Observation under double immersion can be made by laying a cover-glass over the fixed material and placing a drop of cedar oil on the top of the cover-glass after removing the cover-glass, the slide with its unsolled material can be kept for further ob-

servation if needed. All staining methods are inferior to those recently described, especially when one wishes to observe flagellae. LESTON AND LEE (1940) and HARRISON (1959) prefer stained preparations and NICOL (1958) recommends culture methods.

*Epidemiology* Information collected from different sources published in medical journals show that *Tr vaginalis* can safely be considered as a cosmopolitan parasite. Up to the present the infection index everywhere is higher among females, but the presence of the parasite in males is only recently being systematically investigated. We believe that in the near future the incidence in both sexes will be similar.

Infection is more frequent between 15-45 years of age. We have found the parasite in prostatic fluid obtained by massage in men over 60 suffering from hypertrophy of the prostate also in women over this age and many years after the menopause. It is not true that prepuberal children of both sexes never harbor the parasite, a fact that we have observed in a Pediatric Clinic. As ascertained by other authors, we have found *Tr vaginalis* in both acid and vaginal discharges.

In most instances, man is infected through sexual intercourse with women harboring the parasite in the vagina (SOREL, 1952; LANGLEY AND McENTEGART 1953; FEO et al. 1956; BEDOVA, 1957; MAYNE, 1957; NICOL, 1958; BURTON, 1959). Women are also frequently infected following copulation, but in them the proportion of cases of non-sexual contamination is very large. Water-closets, bidets, use of contaminated towels, of infested underwear of irrigation canules, etc. are the commonest sources of infection (POCHKOV 1948). Sleeping with infected persons has also been considered as a possible means of infection, especially among children. Under certain circumstances and in relation to time of infection and exposure between one sexual act and another *Tr vaginalis* can be transmitted from man to man, from woman to man or vice versa through abnormal sex relations (suctio penis, lambatus, coitus analis).

*Tr vaginalis* maintains its motility in a humid environment for a longer period of time than suspected. Pieces of gauze or linen soaked in the vagina with secretion were removed and kept by us in an envelope. Fragments were periodically cut away placed in a test tube containing tepid normal saline and shaken. Motile



parasites could be found up to 3 hours after removal from the vagina.

VAZQUEZ COLET AND TURANQUI (1936) reported that *Tr vaginalis* would survive in a semidried state at least six hours. BAUMZISTER AND HOLLINGER (1941) found *Tr vaginalis* after six hours from prostatic secretions. KESSEL AND THOMPSON (1950) stated that they could live in objects contaminated with secretion up to seven hours after removal from the vagina. KARNAKY observed motility of *Tr vaginalis* kept in test tubes containing normal saline from 4 to 24 hours at room temperature. Under similar conditions we have observed motile parasites after 72 hours. MOHR (1937) reported survival at room temperature up to one week. In test tubes containing potable chlorinated water of Santiago the parasites maintained their motility from 4 to 8 hours at room temperature. This aspect is of importance if we consider that certain authors admit contamination in swimming pools. WEXLER (1938) who examined and cultured water from swimming pools in Freiburg could demonstrate no trichomonads. Contradictory findings may be due to varying chlorine contents in the water examined. Some authors investigated river water in large towns with negative results.

According to some authors *Tr vaginalis* are rapidly destroyed by desiccation others contend that they are very sensitive to variations in temperature. From a human standpoint this is not so as we have found motile forms in the vaginal discharge of women who for several days had presented very high fever. Low temperatures immobilize the parasite.

*Pathogenicity* The pathogenicity of *Tr vaginalis* has been discussed by many authors since its discovery more recently by RODENBURT (1952). Some doubt or deny it, others favor a conditional pathogenicity some attach importance to the possible influence of coinfectors (anaerobes, virus, spirilla etc.) Its pathogenicity can be accepted without further reservation after the human inoculation experiments of TRUSSEL AND PLASS (1940) HESSELTINE (1940) and others in women and of LANCELEY AND McENTEGART (1953b) in men. It can also be asserted that *Tr vaginalis* can produce inflammatory symptoms in both sexes regardless of the bacterial flora present at the site of infection (FEO et al 1956).

The presence of *Tr vaginalis* in normal vaginas or male urethras may be considered as a "carrier" stage (COUTTS et al. 1955)

*Symptoms and Complications* For obvious reasons it is often not easy to establish the length of the incubation period but in general terms, we may accept that the first symptoms appear between 5-10 days after exposure to infection. Clinical manifestations in both sexes may be acute or chronic according to the period in which the patient is observed. During long periods the parasite may live and multiply in its habitat without producing manifestations that trouble the patient. Nevertheless, a careful anamnesis seldom fails to reveal the existence of clinical or sub-clinical symptoms which, owing to their nature or localization, are frequently attributed to some other cause.

During the past decade, especially in the years following the Second World War the number of cases described of *Tr vaginalis* infections in males has been on the increase. BAUER (1953) of Erlangen, who for many years has carefully investigated and studied male trichomoniasis, recently collected over a thousand cases from the medical literature and added more than a hundred cases of his own. Among us, TURTELTAUB (1954) in one of our V D clinics found *Tr vaginalis* in 573 cases of postgonococcal urethritis following adequate penicillin therapy. Over 500 cases of pure and primary infection of the urethra by the parasite have been recorded in our country by different authors (COUTTS AND MONETTA, 1938a, 1938b; COUTTS 1948; CORREA, 1950; DELL ORO AND CORVALAN 1953; SILVA-IRZUNEA AND COUTTS, 1953).

Normal sexual intercourse is the commonest source of the infection nevertheless our observations as well as those of other authors (FREED 1948; HARKNESS, 1950) favor the possibility of infection following sodomy.

In men as in women the infection may present itself for medical consideration during an acute or a chronic stage. In the acute form urethral discharge is the first symptom: it may be slight, watery whitish in colour or severe and purulent. This last type is usually accompanied by inflammatory symptoms such as preputial edema, itching and burning during and after urination, etc., of varying intensity. In some cases erections are painful. Urine is cloudy in the first glass. In untreated cases the posterior urethra and prostate are soon involved: a sensation of heaviness in the

blood of a group of experimentally infected males, but did not find in any one of them a significant agglutination titre. According to them this fact does not indicate anything definite as in bulls experimentally infected with Tr foetus positive reactions are obtained only in the case of a very severe systemic infection. We have investigated the presence of Tr vaginalis in the circulating blood of women presenting intense genital symptoms. To a slide containing fresh blood we added by capillarity a drop of a 5% aqueous fluorescein solution and observed in all cases the presence of small, round brilliant-green bodies similar to those previously described by us in vaginal secretions.

All facts summarized and exposed in relation to the possible passage of Tr vaginalis into the blood stream authorize us to accept the existence of a transient trichomonhaemia. The pathogenic significance of this fact surpasses our present knowledge of Tr vaginalis infection, but it is a stimulus for further investigation of a disease, apparently benign, the true extension of which we ignore.

*Treatment.* We will only briefly refer to the treatment of non-bacterial infection as it is not the primary objective of this paper.

In recent years numerous articles have appeared on this subject (WILCOX, 1954 1955a, b 1956a, b) and the results are well known. The great problem is the treatment of Tr vaginalis to date it has been treated in both sexes as a local disease. More than a hundred drugs have been used in women with this object (REICH et al 1947 HARENTH, 1953 NICOL, 1958) some with good, others with poor results or no results whatever. In many cases the ineffectiveness of drugs can possibly be attributed to the fact that, as trichomonas infection in the male is underestimated 'pingpong' infections in married or man mistress couples are very common and usually originate in the male. At present a tendency to treat trichomoniasis both per os and locally is gaining favor. The administration of antibiotics - Aureomycin, Achromycin, Erythromycin, Terramycin, etc. per os' and applied locally in jellies, powders, suspensions, etc. - has given the best results recorded so far in the treatment of this parasitosis (WILCOX, 1956a). Nevertheless, failures are not uncommon, which shows that no specific drug has yet been found.

For many years we have treated our cases, most of them in men with injections of emetine hydrochloride and administration

per os first of sulfa drugs and later antibiotics. In this method we used a combination of drugs from which we expected a synergistic action. Results were satisfactory in a large number of cases, especially when sexual partners were treated simultaneously. Synergistic effects of certain antibiotics "in vitro" on *Tr vaginalis* have been reported by GREENBLATT AND WEST (1950). Some authors have reported satisfactory results with the use of nitrofurans (COURTIS et al. 1955).

*Medico-Social Aspects* According to our opinion, medico-social aspects of chronic trichomoniasis have not been duly considered and have often been underestimated. Only a few authors, both in the past and at present, have drawn attention to their importance. Headache, backache and rheumatoid pain in women are a frequent cause of lack of interest or inefficiency in their home, office or industrial work. Many of them improve their condition or return to normal after treatment of a chronic trichomonas colpitis. We have also seen men suffering intense pain in the lower extremities, others who could hardly walk or moved along with the help of a cane, who recovered completely after adequate treatment of a chronic *Tr vaginalis* prostatitis.

Invasion of female internal genitalia may be a cause of abortion or of sterility as demonstrated by several authors (RODECURT 1936 GOODALL, et al. 1938 CUPPIN, 1940 etc.)

Inflammation of the Fallopian tubes may determine their obstruction and subsequent sterility. Chronic inflammation of the posterior urethra and especially of the verumontanum may determine occlusion of the posterior urethra and especially of the verumontanum may determine occlusion of the ejaculatory ducts epididymitis, if bilateral may also be a cause of obstructive sterility in males.

In relation to fecundation, KOLESOFF (1952) observed phagocytosis of spermatozoon by *Tr vaginalis*, a fact not confirmed by other investigators. On mixing fresh semen with a vaginal discharge containing a few pyocytes and large numbers of *Tr vaginalis* we also did not observe any phagocytosis, but when spermatozoa come in contact with the protozoon and entangle with its flagellae, their active movements often break off the sperm cell tail.

Dyspareunia is a frequent source of sexual frustration and despair in married couples. "ejaculatio praecox" is often the starting point of "impotentia coeundi." Many unhappy marriages,

especially cases of adultery can be traced back to these conditions. Both are a frequent cause of neuromas.

*Incidence of non-Gonococcal Complications* We have reviewed 3243 complications of the genito-urinary tract in men from 1938 until the present whose age varies from 13-89 years. We will refer to a total of 3189 cases from 1938 to 1957 as the last 2 years we have had 54 cases from which we cannot draw any conclusion.

In 3189 patients we found that gonococcus was the etiological agent in 971 (30.4%) other bacterial organisms (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, etc.) in 820 (25.7%) and non gonococcal abacterial infections totalled 1398 (43.9%)

Table I  
Quinquennial Distribution of Systemic Infections

Quinq.	Gonococcal Cases %		Bacterial Cases %		Non-Gonococcal Cases %		Total
1st Q.	391	51	202	26.4	173	22.6	766
2nd Q.	284	29.7	234	26.6	416	43.3	936
3rd Q.	273	26.1	224	21.3	553	55.0	1050
4th Q.	23	5.6	140	33.6	234	60.8	417
Total	971	30.4	820	25.7	1398	43.9	3189

From the above table it is seen that, while gonococcal infections were reduced from 51 to 5.6% in the last five years, non-gonococcal (abacterial and non-specific) infections have increased up to 60.8% and bacterial infections remained at nearly the same percentage, slightly increasing in the last period.

On the other hand as it is very difficult to summarize briefly the multiple associations of the genito-urinary tract, we have decided to group them according to the predominant initial symptomatology excluding 443 cases of uncomplicated urethritis.

Table II  
Complications Aetiology

Organ	Non-Specific Cases %		Abacterial Cases %		Total
Urethra	171	71.4	68	28.6	239
Prostate	289	80.6	29	9.0	318
Epididymis	589	92.2	51	7.9	640
Bladder	82	90.2	9	9.9	91
Seminal Vesicle	31	94.5	3	5.8	34
Glans Penis	54	98.4	2	3.5	56
Total	1236	88.9	162	11.6	1398

Out of 1398 non-gonococcal urological complications etiological diagnosis was established only in 162 (11.6%) and was considered non-specific (unknown agent) in 1236 (88.4%)

Analyzing 162 cases of complications due to well known agents we found in 68 cases of complicated urethritis without any other lesions of the genito-urinary tract fungus in 2, virus in 3 spirochetes in 3 and Tr vaginalis in 60. In 29 cases of complicated prostatitis we found fungus in 3 spirochetes in 1 and Tr vaginalis in 25. In 51 cases of epididymitis we found fungus in 1 virus in 20 spirochetes in 11 and Tr vaginalis in 19. In 9 cases of cystitis we found fungus in 2 spirochetes in 2 and Tr vaginalis in 5. In 3 cases of spermatocystitis we found Tr vaginalis in all of them.

Table III  
Abacterial Infections

Organ	Fungus		Virus		Spirochetes		T. Vaginalis		Total
	Cases	%	Cases	%	Cases	%	Cases	%	
Urethra	3	2.9	3	4.4	3	4.4	60	88.2	68
Prostate	3	10.2			11	21.6	25	86.2	29
Epididymis	1	1.9	20	39.3	2	22.2	19	37.3	51
Bladder	2	22.2					5	5.5	9
Seminal Vesicle							3	100.0	3
Glans Penis							2	50.0	2
Total	8	4.9	24	14.8	17	10.3	113	69.7	162

It is interesting to point out that in 192 of 640 cases of epididymitis, the epididymis was removed because of clinically suspected tuberculosis and was subjected to anatomicopathological examination. Of the 192, 168 presented exclusively chronic fibrous tissues without specific character. 20 were of characteristic LV type. The fibrous processes were found to be accompanied by Tr vaginalis in 3 and by fungus in 1. Trying to establish the etiology of the 168 chronic fibrous lesions we made eyeground examinations and Frei tests on a group of 31. 4 gave (+) eyeground and Frei reactions, in 10 we found (+) eyeground and (-) Frei test. In the group of 20 fibrous tissues of LV origin we made eyeground examination and Frei tests on 17. in 6 eyeground and Frei-test were (+) in 10 eyeground was (+) and Frei was (-) and in 1 eyeground was (-) and Frei test was (+).

We have observed 104 cases with urethral strictures and found Tr vaginalis in only one case and amebas in another.

*Table IV*  
Eyeground Finding and Frei Test

E.G.	Frei	L.V	Non-Sp. K.	Total
E. G. (+)	Frei (+)	6	4	10
E. G. (+)	Frei (—)	10	10	20
E. G. (—)	Frei (+)	1		1
Total		17	14	31

Among the patients with prostatitis we found 9 with arthritis, in one of whom the prostatic secretion contained a fungus. On the other hand we found 7 cases of Reiter's disease 3 complete and 4 incomplete (3 with urethritis-arthritis and 1 urethritis-conjunctivitis). In one of these cases we found amebas in the urethral secretions.

### *Discussion*

From the above it may be deduced that scientists the world over are trying to determine the etiology of non specific infections of the genito-urinary tract. This still remains unknown. In our work we can establish the abacterial etiology in 116% of the total studied, finding *Tr vaginalis* in 70% virus in 15% spirochetes in 10% and fungus in 5%.

The facts summarized and exposed in this paper lead us to one conclusion. *Tr vaginalis* infection is a major disease entity. Like many other protozooses affecting man and animals it probably also is a systemic disease. Why has such a possibility not been thoroughly investigated? In the first place because the consensus of medical opinion accepts *Tr vaginalis* infection as a local genital disease and as gynecologists, obstetricians and urologists publish their findings and observations in specialized medical journals, these do not reach the general practitioner. On the other hand laboratory workers prefer studying discharges, sediments or other human material in fixed, stained, preparations by current methods. When they observe fresh preparations and are not particularly looking for Protozoa, or even if they are these frequently escape their observation for the reasons we explained in a previous subtitle of this paper. Fresh blood is studied under the microscope only when the clinician is particularly interested in a specific disease and asks for such an investigation.

Parasites survive in their hosts by adaptation of their structure, biochemistry and life cycle. Like other human parasites *Tr vaginalis* is found in persons who show no tissue reaction and without

symptoms of inflammation. But it is remarkable how often for causes unknown up to the present, excluding reinfections these patients present a mild or intense vaginal or urethral discharge or systemic complications. Many of these patients are also prone to mild attacks of arthritis or suffer periodic pains in the lumbosacral region. No damage to the joints remains. Ford (1953a,b) at the Whitechapel Clinic, London Hospital, studied the records of numerous cases of gonococcal arthritis or non-gonococcal urethritis and arthritis who had multiple attacks over a period of at least five years. The evidence obtained in this study supported the view that the common form of venereal arthritis is not gonarthrits which is a pyogenic arthritis.

We sincerely hope that from this Symposium we may get an answer to the great problem of non-gonococcal urethritis, human trichomoniasis and its complications. 'Let there be light' and in the near future there will be light.

### Summary

In this paper we present a study of genito-urinary complications of non-gonococcal urethritis and trichomoniasis in males. We considered fungal, viral, spirochetal, protozoal and bacterial agents as possible aetiological cause. Special importance is given to the study of trichomonas vaginalis in its diverse morphological aspects, diagnostic methods, epidemiology and pathogenicity. The symptomatology is analysed and the possible genito-urinary complications produced by this parasite are considered.

The revision of experimental and human investigations of trichomoniasis authorizes us to accept transient trichomoniasis, which opens a field to future investigations of disease, whose true extension we do not know. Briefly we refer to the treatment of *T. vaginalis*, stressing the treatment of sexual partners. The medico-social aspects of this apparently benign disease are analyzed.

3189 cases of genito-urinary complications, from 1938-57 are analyzed in men whose ages fluctuated between 19-69 years, establishing that 43.9% belong to non-gonococcal infections. The aetiology of this group is analyzed by quinquenniums. While gonococcal infections decreased (from 51 to 5.6%) in the last quinquennium, non-gonococcal infections (abacterial and non-specific) markedly increased, reaching 60.8% in the last quinquennium. 1998 cases of non-gonococcal genito-urinary complications are analyzed, establishing abacterial aetiology in 11.6%. The results of the anatomopathological study of 192 epididymectomies are discussed.

From the facts presented it is concluded that *T. vaginalis* infection is a major entity which possibly must be considered as a general disease.

### Résumé

Ce travail est une étude des complications génito-urinaires de l'urétrite non-gonococcique et de la trichomonose chez l'homme.

Nous avons étudié les agents fongiques, les virus, les spirochètes, les protozoaires et les bactériens comme causes étiologiques.



Nous avons consacré une place spéciale à l'étude du trichomonas sous ses divers aspects morphologiques, méthodes diagnostiques, épidémiologie et pathogénie. Nous avons analysé la symptomatologie et précisé les complications génito-urinaires possibles produites par ce parasite.

En passant en revue les recherches expérimentales et cliniques sur la trichomonémie, nous nous étions conduits à admettre l'existence d'une trichomonémie transitoire, fait qui ouvre la voie à de futures recherches sur une maladie dont on ne connaît pas l'étendue véritable.

Nous évoquons brièvement le traitement de la trichomonose, établissons l'intérêt du traitement des partenaires sexuels. Nous analysons également l'aspect médico-social de cette maladie apparemment bénigne.

Nous avons examiné 3189 cas de complications génito-urinaires chez l'homme de 1938 à 1957. L'âge des malades était compris entre 15 et 89 ans et 43,9% des cas concernaient des infections non gonococciques. L'étiologie de ce groupe est analysée par périodes de 5 ans et nous constatons que si les infections gonococciques sont en diminution (31 à 5,6%) dans la dernière période, les infections non gonococciques (non bactériennes et non spécifiques) sont en nette augmentation atteignant 60,8% dans la dernière période. 1996 cas de complications génito-urinaires non gonococciques sont passés en revue, une étiologie non bactérienne pouvant être établie dans 11,6% des cas. Nous avons également précisé les résultats de l'étude anatomo-pathologique de 192 épидидymites ectomées.

Nous concluons des faits rapportés que l'infestation à trichomonas est une entité majeure qu'il est peut-être possible de considérer comme une affection générale.

### *Zusammenfassung*

In dieser Arbeit bringen wir eine Untersuchung der Urogenital-Komplikationen der nicht gonorrhoeischen Urethritis und der Trichomonadenerkrankung bei Männern. Wir erwägen Pilze, Viren, Spirochaeten, Proto- und Metazoen als mögliche ätiologische Ursache. Besondere Berücksichtigung findet die Untersuchung des Trichomonas vaginalis in seiner mannigfaltigen Morphologie, diagnostischen Methoden, Epidemiologie und Pathogenität. Die Symptomatologie wird analysiert, und es werden die möglichen Urogenitalkomplikationen, die durch diesen Parasiten hervorgerufen werden, betont.

Die Anwertung von Untersuchungen experimenteller und menschlicher Trichomonämie berechtigt uns, eine vorübergehende Trichomonämie anzunehmen, eine Tatsache, die ein Feld für zukünftige Untersuchungen einer Erkrankung eröffnet, deren wirkliche Ausbreitung wir nicht kennen. Wir berichten kurz über die Behandlung der T vaginalis und betonen die Vorteile der Behandlung des Sexualpartners. Die medizinisch-sozialen Gesichtspunkte der offensichtlich gutartigen Erkrankung werden dargestellt.

Es werden 3189 Fälle von Urogenitalkomplikationen bei Männern in der Zeitspanne von 1938-1957 analysiert, deren Alter zwischen 15 und 89 Jahren schwankte. Es wird nachgewiesen, daß 43,9% unter die nicht gonorrhoeischen Infektionen fallen. Die Ätiologie dieser Gruppe wurde nach 5-Jahres-Perioden untersucht, wobei festgestellt wird, daß bei Rückgang der gonorrhoeischen Infektionen (von 31 auf 5,6%) in den letzten 5 Jahren, die nicht gonorrhoeischen Infektionen (bakterielle und nicht spezifische) deutlich im Anstieg sind und 60,8% im letzten Jahrzehnt erreichen. 1996 Fälle von nicht gonorrhoeischen Urogenitalkomplikationen sind analysiert und die bakterielle Ätiologie in 11,6% festgestellt. Das Ergebnis anatomisch-pathologischer Untersuchungen von 192 bgetragenen extridierten Nebenhoden werden dargelegt.

Auf Grund der beschriebenen T trachen wird geschlossen, daß die T vaginalis-Infektion große Bedeutung hat und möglicherweise als Allgemeinerkrankung angesehen werden muß.

Laboratoires de Bactériologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux  
et de l'Ecole de Médecine de Poitiers, France

## Signification des inclusions observées dans des urétrites dites «amicrobiennes»

Significance of Inclusions Observed in So-called "Amicrobial" Urethritis  
Bedeutung der bei amikrobieller Urethritis beobachteten Einschlüsse

G. MOUSTARDIER ET J. F. BRIBOU

Chacun sait qu'en dehors de la gonococcie les urétrites peuvent résulter de l'action de germes courants, tels que des Staphylocoques, des Entérobactéries variées, des Streptocoques fécaux, des Acinetobacter ou Achromobacter ou des Corynebactéries on connaît même des cas où interviennent des parasites, l'infestation par les Trichomonas en est la plus représentative.

A ces étiologies vient s'ajouter depuis quelques années, la notion d'inclusions sur lesquelles il paraît utile d'insister en tenant compte des progrès réalisés dans la connaissance de ce que certains nomment les PPLO formes L, Chlamydozoons, virus. C'est à ce problème de l'interprétation des inclusions intracellulaires observées au cours d'urétrites subaiguës ou chroniques, dites «amicrobiennes» que nous consacrons cette étude. Nous laisserons délibérément de côté l'aspect clinique de ces affections, car il a été largement développé par ailleurs. Nous y avons, nous-mêmes, consacré un certain nombre de recherches, qui ont été rassemblées soit dans des notes spécialisées (MOUSTARDIER ET PERRY MOUSTARDIER et coll.) soit dans la thèse de notre élève PERRY. Sur environ 400 urétrites non-gonococciques étudiées, nous avons dénombré 165 malades avec des frottis «amicrobiens» soit 41 % et, chez ceux-ci, 69 % étaient porteurs d'inclusions.

Les recherches actuelles ne font pas encore la lumière totale sur la nature de ces inclusions, mais elles en permettent une interprétation peut-être plus rationnelle qu'il y a quelques années.

Ces formes d'urétrites possèdent deux critères essentiels

1) L'absence de microbes visibles et cultivables.

2) La présence, dans les cellules épithéliales ou parfois en dehors de celles-ci, de corpuscules ou d'amas colorables par les techniques en usage en hématologie ou en virologie (GEMMA, MACCHIAVELLO, CARTANEDA, etc.)

Le problème posé est celui de la nature des ces inclusions. On a parlé au début d'urétrites à virus, on a ensuite invoqué le rôle de Rickettsiales, de Miyagawanella, de formes L de bactéries, enfin ces urétrites n'ont pas échappé à la vague extensive des PPLO.

On a retrouvé de telles inclusions aussi bien chez des malades que chez des sujets sains, ce qui n'a pas simplifié la question. Il en résulte qu'il est encore difficile de délimiter le rôle exact de ces microorganismes en pathologie.

Pour la commodité de l'exposé, nous envisagerons, tour à tour les différentes interprétations qui ont été proposées, chemin faisant elles seront discutées.

### 1° Inclusions virales

Sur ce point, il y a peu de choses à dire. Il ne paraît pas encore formellement établi que des virus véritables puissent être reconnus pour responsables d'urétrites. On ne peut dire que cette étiologie soit impossible, mais c'est là encore un domaine neuf, pratiquement inexploré.

### 2° Miyagawanella-Chlamydiaeae

Ici les renseignements deviennent plus nombreux. Depuis 1951 P. MOLLARET a groupé sous le terme de *Miyagawanelloses* un ensemble d'affections variées dues à des microorganismes qui semblent assurer une liaison entre les rickettsies et les virus. On les classe en fonction de leurs affinités tissulaires, ce qui permet de distinguer les *miyagawanelloses* à prédominance lymphoganglionnaire avec pour type les affections de NICOLAS-FAVRE et la lymphoréticulose bénigne d'inoculation, des *miyagawanelloses* à prédominance pulmonaire, ou prennent place la psittacose-ornithose, certaines pneumonies atypiques, des maladies animales variées et en-

fin, des myagawanelloses à prédominance oculo-génitale, les seules qui nous intéressent ici. Il existe d'indiscutables urétrites et cervicites dans lesquelles les colorations spéciales de Macchiavello ou de Giemsa mettent en évidence des inclusions pourprées cantonnées aux cellules épithéliales. Ces inclusions juxta-nucléaires, parfois volumineuses, ou en croissants coiffant littéralement le noyau, sont délicates à observer car elles sont rares et isolées. Il faut les chercher patiemment sur les préparations. Tout au plus en rencontre-t-on deux ou trois par lame examinée, ainsi que nous l'avons souligné dans un travail antérieur (BRISOU) résumant les recherches effectuées à Bordeaux il y a quelques années. Les essais de culture sur les milieux variés aboutissent régulièrement à des échecs. Dans de pareils cas, certains auteurs ont fait appel à des réactions de fixation du complément ou à des épreuves d'allergie cutanée, avec des antigènes du groupe pottacose-ornithose lymphogranulomatose. On a enregistré des résultats positifs (HARRIS et BEDSON LEFINE et DUREL)

On interprète donc ces inclusions comme le résultat d'un parasite dû à des microorganismes qualifiés de *Chlamydozoos oculo-génitale* par MOCHKOVSKI, puis par RAKE depuis 1945. Ces microorganismes non cultivables se sont montrés expérimentalement pathogènes pour l'homme et les singes. Ils occasionnent des urétrites et des conjonctivites.

Sans entrer dans le détail des discussions taxinomiques, rappelons que ces Chlamydozoos entrent, ainsi que l'a proposé P. MOLLAERT dans la famille des *Chlamydozoaceae* voisine des *Rickettsiaceae*. Dans cette famille, on dénombre actuellement trois genres *Colerata*, *Chlamydozoon* et *Miyagawanella*. Les agents d'urétrites semblent donc se cantonner au second genre, avec pour espèce type *Chlamydozoon oculo-génitale*.

Voici donc une étiologie rare, mais qui paraît certaine, d'urétrites à inclusions.

Rareté des éléments intracellulaires, en corps élémentaires ou en corpuscules plus volumineux, incultivables, tels sont les critères de ces formes qu'un oeil averti peut aisément reconnaître.

### 3 Pleuropneumoniales Formes L.

Ce chapitre est beaucoup plus vaste car il prête à de plus larges développements. C'est en effet aux Pleuropneumoniales et, surtout,

aux formes L de bactéries que l'on tend à attribuer la majorité des urétrites amicrobiennes avec inclusions.

#### a) Les *Pleuropneumoniales*

L'un de nous a défini, en 1955 avec R. TULANE, l'ordre des *Pleuropneumoniales* pour grouper les microorganismes dont l'espèce type reste *Asterococcus mycoides* agent de la péripneumonie des bovins, étudié en détail et classé par BORREL et ses collaborateurs, dès 1910. On sait les multiples discussions soulevées par ces microbes et l'ampleur des travaux expérimentaux qu'ils ont entraînés. Depuis 1955 la position de la systématique française s'est, dans l'ensemble, peu modifiée et l'on accepte mal les termes qui ont été proposés depuis quelques années pour désigner des bactéries connues depuis bientôt 50 ans.

Les initiales de PPLO proposées par Mlle KLEINBERGER NOBEL, ont considérablement étendu le domaine de ces microbes difficiles à observer. Ce terme n'a pas été sans entraîner une certaine confusion dans les esprits. On a fait un usage abusif d'initiales qui n'offrent aucune sécurité taxinomique. Dans le groupe de ces PPLO certains ont inclut toutes les affections au cours desquelles on observait des inclusions intracellulaires. Il faut penser que tous les microorganismes situés à la limite de la visibilité optique, qui touchent aux bornes du pouvoir séparateur de la rétine, finissent par se ressembler. Apparences trompeuses. Nous avons abandonné le terme PPLO en raison de son imprécision. L'un de nous a pris encore récemment position sur ce point (Bissou) et proposé l'aménagement suivant :

Dans l'ordre des *Pleuropneumoniales* on distingue une famille celle des *Asterococcaceae* avec une espèce type *Asterococcus mycoides*. Il faut rendre à BORREL et à ses coll. l'antériorité qui leur revient de droit, depuis 1910.

Que d'autres microbes lui ressemblent, cela ne fait aucun doute mais de cette constatation il est inutile de faire un concept. Aux organismes qui ressemblent aux *Asterococcus* conservons tout simplement ce nom générique. Ces *Asterococcus* pathogènes constituent un ensemble relativement homogène d'espèces assez répandues dans le monde animal plus rarement responsables d'affections humaines.

Ces bactéries pathogènes, fixées dans leur morphologie exiguë, cultivables et ne donnant jamais naissance à des images bactériennes normales, sont actuellement assez bien individualisées. En ce qui nous concerne, nous retiendrons l'espèce *Asterococcus kowari* dont la biologie a été éclaircie depuis les remarquables travaux de FREUMONT (1953) d'EDWARD (1953) de NICOL ET EDWARD (1953) et de DIERCKX et coll.

On doit connaître également *Asterococcus fermentans* d'EDWARD, sérologiquement différent du précédent.

Ces microbes ont été rencontrés dans des urétrites soit seuls, soit associés à des spirilles ou à des fusiformes. On les a également signalés chez des sujets apparemment sains.

A côté de ces deux espèces, l'homme peut encore héberger un autre spécimen que nous citons seulement pour mémoire *Asterococcus salmoneus*.

Comment se présentent ces bactéries dans les urétrites?

L'aspect des frottis est totalement différent de ce que nous avons vu avec les Chlamydozoons. Au monomorphisme et à la rareté des éléments, font place l'abondance et le polymorphisme des éléments intra-cellulaires. A côté d'eux, on note aussi de nombreux éléments extra-cellulaires (granules de tailles variées, corpuscules, petits bacilles, formes filamenteuses) qui frappent d'emblée l'observateur et orientent déjà le diagnostic.

Autre caractère non moins frappant, les cultures tentées avec le produit de grattage des urèthres infectés donnent souvent naissance à des microcolonies constituées par des microorganismes que des subcultures permettent d'identifier aux *Asterococcus*, ci-dessus énumérés.

Lorsque la chance conduit l'observateur à cette éventualité, le problème des inclusions observées lors des premiers examens est alors résolu. On se trouve en présence d'urétrites à Pleuropneumoniales véritables, dont les *Asterococcus* sont vraisemblablement responsables. Dans la nature, on rencontre d'autres microorganismes extrêmement petits, à la limite de la visibilité optique, polymorphes, eux aussi, cultivables comme les précédents, donnant naissance à des microcolonies, mais jamais de macrocultures ou de formes microbiennes normales.

A ces microorganismes, saprophytes ou commensaux, voisins des *Asterococcus*, leur ressemblant en tous points, hormis leur viru-

lence, l'un de nous a donné le nom taxinomique de « *Mimasterococcus* » (tiré du grec) qui souligne l'idée de ressemblance.

Le type de ce genre est *Mimasterococcus laudatus* que l'on peut isoler du sol, des eaux, des égouts et qui a été étudié par l'Ecole anglaise.

Le caractère essentiel de ces *Asterococcus* et *Mimasterococcus*, groupés dans l'ordre des Pleuropneumoniales, reste l'irréversibilité en formes bactériennes normales.

Il en résulte que toute image ressemblant plus ou moins à des *Pleuropneumoniales* mais transformable par un artifice expérimental quelconque en bactérie, sort du cadre que nous avons défini et oriente vers les formes L de bactéries.

#### b) Les formes L de bactéries

On sait maintenant que tous les germes aérobie ou anaérobie, y compris les Mycobactéries acido-alcoolorésistantes, passent à un moment donné par un cycle vital au cours duquel elles arrivent à la limite de la visibilité des instruments optiques, traversent les filtres, donnent des microcultures qui ne sont pas sans évoquer les Pleuropneumoniales. Mais ce ne sont là qu'apparences passagères, la plupart du temps. Ces notions sont désormais classiques. Les schémas de TULANE et de ses collaborateurs les ont illustrées, ainsi que les travaux de Mlle KLEINBERGER et de DIENIS.

Au fur et à mesure que se poursuit l'expérimentation il paraît de plus en plus évident que ces formes naines et filtrables de bactéries sont extrêmement répandues. Différents auteurs ont montré à partir de sangs de sujets normaux d'hémocultures apparemment négatives et des eaux. Nous poursuivons, actuellement, une série expérimentale portant sur des filtrats de coquillages et de produits variés, en faisant appel à des techniques qui seront exposées prochainement. Les premiers résultats confirment cette notion de large répartition des formes L dans la nature et chez les êtres vivants.

Des cultures effectuées avec les exsudats urétraux amicrobiens ont donné naissance à des microcolonies que nous avons pu, avec PERREY transformer en macroculture de *Proteus* de *Streptococcus fecalis* et d'*Achromobacter alcaligenes*.

Les formes L, stade de résistance ou de latence dans le cycle vital des bactéries, sont donc très répandues. Ne devient-il pas

banal de les rencontrer sous formes d'inclusions dans des urétrites récurrentes, secondaires à des affections aiguës traitées par les antibiotiques? Nous savons, en effet, que les antibiotiques sont des agents très favorables à l'apparition de ces formes L. N'est il pas tout aussi banal de les voir entretenir des affections urétrales bénignes, larvées, mais tenaces et difficiles à guérir?

Vu sous cet angle le problème des urétrites à inclusions devient plus simple, plus aisé à comprendre aussi dans la multiplicité de ses manifestations.

Comment se présentent sous le microscope les frottis urétraux des sujets atteints de ces affections chroniques ou subaiguës? Très sensiblement sous le même aspect que dans le cas où les Pleuropneumoniales sont responsables. Ici, encore, le polymorphisme, les granules intracellulaires, les corps globuleux, les formes bacillaires très courtes caractérisent les examens directs.

Par cultures en milieux spéciaux, on obtient d'abord des microcolonies que, dans certains cas heureux, on peut convertir comme nous l'avons dit et montré avec d'autres auteurs, en macrocolonies.

De ce que nous savons actuellement des formes L et de leurs manifestations multiples, il est permis de penser que la plupart des observations de PPLO se rapportent, en réalité, à des formes naines de bactéries.

Nous estimons que le domaine des *Pleuropneumoniales* authentiques est très restreint, mais qu'au contraire celui des formes L est immense. Toute la difficulté consiste à ne pas attribuer aux premières ce qui revient aux secondes. Le terme de PPLO exprime une simple similitude morphologique, c'est ce qui en fait le danger et l'imprécision.

Un point très important est celui de la réversibilité des formes L. Sont-elles toutes réversibles? Ici, les avis sont très partagés. On se heurte à des difficultés techniques et il est encore difficile de répondre avec certitude. Dans l'état actuel de la science microbiologique, il paraît certain que la réussite des réversions ne soit pas une règle.

Les échecs sont fréquents mais cela ne veut pas dire que la réversion sera toujours impossible et que les formes L observées sont définitivement fixées.

En accomplissant les efforts de patience suffisants, il faut parfois des mois de subcultures et d'artifices variés pour aboutir à un succès, on peut donc espérer réduire le nombre des formes L apparemment



lence l'un de nous a donné le nom taxinomique de «*Mimasterococcus*» (tiré du grec) qui souligne l'idée de ressemblance.

Le type de ce genre est *Mimasterococcus laidlai* que l'on peut isoler du sol, des eaux, des égouts et qui a été étudié par l'Ecole anglaise.

Le caractère essentiel de ces *Asterococcus* et *Mimasterococcus* groupés dans l'ordre des Pleuropneumoniales, reste l'irréversibilité en formes bactériennes normales.

Il en résulte que toute image ressemblant plus ou moins à des *Pleuropneumoniales* mais transformable par un artifice expérimental quelconque en bactérie, sort du cadre que nous avons défini et oriente vers les formes L de bactéries.

#### b) Les formes L de bactéries

On sait maintenant que tous les germes aérobies ou anaérobies, y compris les Mycobactéries acido-alcoolorésistantes, passent à un moment donné par un cycle vital, au cours duquel elles arrivent à la limite de la visibilité des instruments optiques, traversent les filtres donnent des microcultures qui ne sont pas sans évoquer les Pleuropneumoniales. Mais ce ne sont là qu'apparences passagères, la plupart du temps. Ces notions sont désormais classiques. Les schémas de TULANE et de ses collaborateurs les ont illustrées, ainsi que les travaux de Mlle KLENEBERGER et de DIERER.

Au fur et à mesure que se poursuit l'expérimentation il paraît de plus en plus évident que ces formes naines et filtrables de bactéries sont extrêmement répandues. Différents auteurs l'ont montré à partir de sangs de sujets normaux d'hémocultures apparemment négatives et des eaux. Nous pourrions, actuellement une série expérimentale portant sur des filtrats de coquillages et de produits variés, en faisant appel à des techniques qui seront exposées prochainement. Les premiers résultats confirment cette notion de large répartition des formes L dans la nature et chez les êtres vivants.

Des cultures effectuées avec les exsudats urétraux amicrobiens ont donné naissance à des microcolonies que nous avons pu avec PERREY transformer en macroculture de *Proteus* de *Streptococcus fecalis* et d'*Achromobacter alcaligenes*.

Les formes L, stade de résistance ou de latence dans le cycle vital des bactéries, sont donc très répandues. Ne devient-il pas

téries. La morphologie ne permet pas de différencier ces organismes qui se situent à la limite de la visibilité optique.

Les cultures imposent et deux possibilités sont à envisager

1) Ou bien elles donnent naissance à des *Asterococcus* répondant aux caractéristiques des espèces connues *humani salivarium* ou *fermentans* et, dans ces cas heureux, le problème de la nature des inclusions observées sur les lames est résolu

2) Ou bien elles aboutissent à des microcultures qui seront ensuite converties en macrocultures de bactéries banales, dans ce cas aussi le problème reçoit une solution qui satisfait l'esprit et le médecin.

Malheureusement, il y a une troisième éventualité, celle de la non réversion des microcultures en formes bactériennes normales.

On est alors tenu de faire appel à des méthodes qui dépassent la routine : inoculations en allantoïde ou li divers animaux, recherches de caractères antigéniques partiels rappelant plus ou moins une bactérie originelle. On a même préconisé la culture en cellules HeLa autrement dit on fait appel à des techniques virologiques. On arrive alors à des déterminations que l'on n'espérait plus et, parfois aussi, à des réversions inattendues, mais il va sans dire que, dans ce domaine les résultats doivent être interprétés avec une extrême prudence car nous savons maintenant que des formes L existent à l'état naturel dans beaucoup de produits d'origine biologique (sérum, acide) et chez les êtres vivants tels qu'embryons de poulets ou animaux de laboratoire.

### Résumé

De ces quelques considérations il ressort que l'interprétation des inclusions rencontrées dans les urétrites amicrobiennes sont de deux types

1° Lorsque elles sont rares sur les frottes, réduites à des masses intracytoplasmiques, petites colonies de corps vultueux, près du noyau, ou le coiffant en croissant, on encore sous forme de corps élémentaires truffant le cytoplasme il faut envisager l'intervention de microorganismes non cultivables appartenant au genre *Chlamydomonas*.

2° Lorsque les inclusions sont nombreuses, polymorphes, qu'elles voisinent avec des masses extracellulaires, on pensera

a) à des *Pleuropneumoniales* véritables *humani*, ou *fermentans*, que l'on cherchera à identifier par culture

b) à des formes L de bactéries dont on tentera la réversion en formes normales par les moyens appropriés.

En cas d'échec on envisagera l'intervention de formes L fixes, irréversibles dans l'état actuel de nos techniques d'étude.

En tout état de cause les réponses apportées par le laboratoire auront souvent des sanctions thérapeutiques salutaires.

On pourra même, en dehors de tout diagnostic bactériologique précis, préparer des utrovaccins en cultivant des formes Pleuropneumoniales ou L fixées que l'on atténue ensuite par le formol, l'iode ou l'alcool.

Ainsi, bien des problèmes posés par la présence des inclusions dans certaines uréthrites à inclusions peuvent être actuellement résolus sur le plan clinique, étiologique et thérapeutique. Tout est pas dit, certes, car il y a encore beaucoup à faire mais le schéma que nous vous présenté constitue un plan d'étude que nous pensons rationnel et susceptible d'éviter des égarements qui entraînent l'usage abusif d'initiales dénuées de toute valeur taxinomique.

Les systématiques sont souples, on peut les modifier au gré de l'expérimentation, mais elles ont le mérite de constituer des instruments de travail précieux que nous avons pas le droit de négliger. Elles permettent de grouper les observations sous des rubriques limitées par des normes morphologiques ou biologiques qu'il importe de respecter.

### Summary

Aside from urethritis due to specific organisms, the most wide-spread and frequent of which is gonococcal urethritis, there are a number of cases of urethritis in which no visible and culturable organisms are found but in which macroscopical examination reveals the presence of inclusions.

These are cases of so-called amicrobial urethritis, also called *infectum urethrae*.

These intra- or extra-cellular inclusions, which can be colored by Giemsa or Marchiavelli stain, appear as purplish red, mono- or poly-morphic corpuscles which are either isolated or in more or less voluminous masses.

These inclusions can at present be interpreted in various ways:

#### 1) *Intra Infectum*

Though these inclusions cannot yet be definitely interpreted as individual or agglomerated virus corpuscles, this etiology cannot at the present time be eliminated, and it remains a possibility.

#### 2) *Chlamydomon Infectum*

These are rather infrequent intracellular elements, occurring as elementary bodies or more voluminous corpuscles of identical size which cannot be cultured on the usual bacteriological media. These organisms belong to the *Chlamydomon* family closely related to the *Rickettsiaceae* family and to the *Chlamydomon* and *Shigamurella* genera.

MOLLARET grouped the diseases due to these organisms under the designation *myxogonitides* myxogonitides with lymphogonitoid predominance (Nicolaz-Favre disease) with pulmonary predominance (ornithosis, psittacosis) and with orogonitoid predominance. It is this last group which includes urethritis and cervicitis due to *Chlamydomon acrogranulosa*.

This etiology though rare appears to have been definitely established.

#### 3) *Inclusions due to Pleuropneumoniae and L. Forme*

They are the ones most frequently encountered in so-called amicrobial urethritis.

Inclusions in Amicrobial Urethritis

#### 1) *Pleuropneumoniae*

These are organisms belonging to the order *Pleuropneumoniales* family *Asterococcaceae* genus *Asterococcus*, the type species of which is *Asterococcus agglens* (BOUILLON).

These bacteria have rigid morphology, are culturable on the usual bacterial media, but never produce normal bacterial forms.

In urethritis, the smears have a different appearance from that observed with *Chlamydomon*: there are numerous intra- or extra-cellular polymorphic elements (granules, corpuscles, small bacilli, filaments or ring formations, etc.) which immediately strike the observer. From scrapings of infected urethrae there are often obtained macrocolonies composed of macroorganisms identified by subculture as *Asterococci*.

These are cases of true *Pleuropneumonia urethritis* due to *Asterococc*, particularly to *Asterococcus humani*. We feel that the term P.P.L.O. suggested by Miss KUMMARSON NOLAN, to designate these microorganisms, should be discarded, especially on account of its indefiniteness.

#### b) L-Forms

These are dwarf, filterable bacterial forms, which produce microcolonies similar to those of *Pleuropneumoniae* and which are found extensively both in living creatures and in nature.

It is these dwarf forms that are found as intra- or extra-cellular polymorphic inclusions similar to the preceding ones, in residual urethritis secondary to acute infections treated with antibiotics which, as is known, promote their appearance.

These dwarf forms also yield macrocolonies which can, at times, be converted into macrocolonies; but this reversal to normal bacterial forms is not always achieved and depends to a large extent on the technique and patience of the observer. There are however certain number of fixed L bacterial forms. As far as we are concerned, we feel that the P.P.L.O.'s represent for the most part fixed L bacterial forms.

They are incomplete organisms, reduced and asphyxiated of certain functions, which live at reduced speed and which are not necessarily adapted to parasitic life since they are also found under other conditions.

In so-called "amicrobial" urethritis in which inclusions are found, there are two distinct cases:

- 1) Rather scarce monomorphic intracytoplasmic inclusions, appearing as initial bodies or corpuscles, located close to the nucleus or spread throughout the cytoplasm, due to the action of unsuitable microorganisms belonging to the genus *Chlamydomonas*, of which the type species *Chlamydomonas acantholale* is responsible for the disease.

- 2) Numerous polymorphic intra- or extra-cellular inclusions appearing as corpuscles, globular bodies, filamentous or short bacterial forms, which are due to the action of two kinds of microorganisms:

- a) true *pleuropneumoniae* (*Asterococcus humani*) the identification of which should be attempted by culture.

- b) L-form bacteria, which may or may not be fixed, the reversion of which to normal bacterial forms should be attempted by appropriate means.

The laboratory will thus furnish the clinician with information which should enable him to apply, in most cases, an antibiotic therapy which very frequently will prove effective.

### Zusammenfassung

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß eine Einteilung der bei der amikrobiellen Urethritis beobachteten Einschlüsse in zwei Gruppen möglich ist.

Sind die Einschlüsse nur selten zu finden und innerhalb des Cytoplasmas gelegen, bilden sie kleine Kolonien von Initialkörperchen in der Nähe des Kernes, letzterem halbkugelförmig anliegend, oder gleichen sie im Cytoplasma verteilten Elementarkörperchen, handelt es sich um nicht kultivierbare Mikroorganismen der Gruppe *Chlamydomonas*.

Handelt es sich um polymorphe, zahlreiche Einschlüsse, ist entweder an *Pleuropneumoniae humani* oder Fermentans zu denken oder das Vorhandensein von L-Formen (Stadien der Resistenz oder Latenz) in Erwägung zu ziehen. Erstere lassen sich durch Kultur identifizieren, letztere durch geeignetes Mittel in normale Formen überführen. Gebragt das nicht, denkt man an fixierte L-Formen, die durch unsere heute gebräuchlichen Methoden nicht reversibel sind. Auch ohne eine genaue bakteriologische Diagnostik ist es möglich, von Kulturen, die dann durch Alkohol, Jod oder Formaldehyd geschädigt werden, Autovaccine herzustellen.

## **Dysbactérie urétrale et urétrites dysbactériennes**

**Abnormal Urethral Flora and Urethritis  
Dysbakterie der Urethra und dysbakteriell Urethritis**

**P. POPCHIREV ET S. NEYTCHIEFF** Sofia, Bulgarie

La détermination du rôle de l'infection à candida et de l'invasion à trichomonas, ainsi que l'appréciation de la part probable des infections virales et PPLO dans les urétrites non gonococciques, révèle les étapes importantes en vue d'éclaircir leur étiologie. Il est cependant indubitable que dans la majorité des cas l'écoulement comporte des micro-organismes que l'on peut trouver aussi, de temps à autre, dans un urètre parfaitement sain. Ce n'est donc pas par accident que même de nos jours les recherches sur l'étiologie des urétrites non gonococciques ne sauraient être menées séparément de celles sur la flore microbienne normale de l'urètre ou bien de celles qui ont trait au rôle de cette flore dans l'étiologie des urétrites.

La question ainsi posée est semblable à celle qui se présente à nous lorsque nous traitons du processus infectieux dans d'autres systèmes et organes (la bouche, les intestins, la peau, etc.) ou il existe même chez l'individu parfaitement sain également une flore microbienne normale. Les concepts de eubactérie et de dysbactérie ont été popularisés précisément au cours des études sur la pathologie infectieuse intestinale et sur le rôle que la flore microbienne normale y joue. L'analogie qui existe en principe entre l'origine des processus infectieux associés à la flore normale des intestins, de la bouche et de la peau et l'origine des processus semblables dans l'urètre peut être, d'après nous, particulièrement utile et nous aider à mieux comprendre le rôle de la flore urétrale dans l'origine des urétrites infectieuses non gonococciques.

La flore bactérienne normale de l'urètre de même que celle des organes précités, se trouve chez l'individu sain indépendamment

ment des variations individuelles et périodiques, en état d'équilibre labile. Elle est constituée, pour chacune de ces régions, par des micro-organismes déterminés par leur espèce, leur quantité et leurs propriétés. Cet état labile de la flore microbienne normale, connu sous le nom d'eubactérie, était naguère encore considéré comme étant une preuve fondamentale de l'absence de tout processus infectieux.

Sous l'influence de causes variées, divers changements peuvent intervenir dans la flore microbienne normale. Ils se manifestent par le remplacement d'espèces bactériennes commensales par d'autres espèces microbiennes, ainsi que par des changements dans la corrélation quantitative et qualitative des représentants de cette même flore. Ces changements, dans leur ensemble constituent l'état de dysbactérie.

Dans la microbiologie contemporaine la dysbactérie est l'objet de discussions acharnées. Elle est rejetée comme concept microbiologique par un grand nombre d'auteurs des plus renommés. Toutefois, la microbiologie clinique et les cliniciens ne sauraient renier ni les faits qu'ils observent, ni le sens qu'ils donnent, du point de vue clinique, au concept de la dysbactérie.

On ne saurait juger du rôle joué par la flore microbienne normale chez l'homme lors de l'engendrement des processus infectieux sans connaître au préalable le rôle physiologique de celle-ci.

Au cours d'une série de recherches commencées dès 1948, nous avons pu constater que la flore microbienne normale des organes génitaux (urètre prépuce, vagin) de même que celle de la bouche et de la peau se trouvant en état d'eubactérie constitue un facteur important dans la défense antibactérienne naturelle de ces surfaces. Ces recherches ont été publiées à diverses reprises en 1948, 1950 et 1952 dans l'Annuaire de la Faculté de Médecine, à Sofia, ainsi que dans d'autres revues médicales bulgares, et dans «Das Deutsche Gesundheitswesen» en 1956. Elles ont en outre fait l'objet d'une communication devant le XI<sup>e</sup> Congrès International de Dermatologie à Stockholm en 1957. Plus spécialement les recherches sur la flore microbienne de l'urètre et du prépuce chez l'homme démontrent que cette flore en population mixte produit des substances antibiotiques avec lesquelles elle agit en antagonisme sur un large spectre de bactéries saprophytes et pathogènes. Grâce au recours à des méthodes spéciales, décrites dans notre premier ouvrage, nous avons pu constater chez 40 individus sains que la flore micro-



Fig 1

Fig 2



Fig 3

*Fig 1 2 et 3* Antagonisme de la flore normale de l'urètre (les raies horizontales) envers quelques bactéries-tests (les raies critiques sur le ex.)

*Fig 1 and 3* Integonism of normal urethral flora (horizontal streaks) toward test bacteria (critical streaks)

*Abb 1 3* Antagonistischer Effekt der normalen Harnröhrenflora gegenüber ercheinenden Testkeimen

bienne urétrale de l'homme est un antagoniste qui inhibe le développement du staph. doré, de la sarcine tétragène, du bacille de Gärtnér du bacille de Friedländer du bacille pyocyanique, des salmonellas, des bactéries dysentériques, du candida albicans et des différentes espèces mycotiques. Nous avons pu constater cet antagonisme de la flore bactérienne normale de l'urètre dans 92% des cas étudiés, et pour la flore du prépuce dans 85 % des cas. Les fig 1 2 et 3 donnent une idée de ces qualités de la flore microbienne normale de l'urètre.

Nous avons obtenus également des résultats similaires en ce qui concerne la flore normale de la bouche, de la peau, de l'urètre féminin et du vagin. Ces résultats, confirmés postérieurement par les recherches d'autres auteurs bulgares et étrangers, nous ont permis de déterminer une régularité biologique générale d'une part la flore microbienne eubactérienne chez l'homme sain constitue en population mixte un facteur important en ce qui concerne l'immunité naturelle et, d'autre part, il existe dans cette population mixte une inhibition permanente entre les divers représentants de la flore microbienne normale.

Peu après la publication de nos recherches, et surtout après 1950, on a vu paraître des communications fort nombreuses concernant le développement des candida-mycoses et autres phénomènes de super infection en rapport avec l'application massive des antibiotiques.

On sait que lors de l'explication des phénomènes de super infection, survenant lors de l'application des antibiotiques, on doit toujours avoir en vue tout un complexe de facteurs (hypovitaminose secondaire, stimulation de candida albicans par les antibiotiques, inhibition de la phagocytose, influence non encore étudiée des antibiotiques sur les forces de défense du macro-organisme etc.) Cependant, la thèse que le rôle primordial dans ces phénomènes appartient à la dépression exercée par les antibiotiques sur la flore microbienne normale s'impose de plus en plus aujourd'hui. Les antibiotiques suppriment l'influence inhibitrice de la flore normale envers les représentants de cette flore qui leur résistent. En raison de cela, ceux-ci prennent le dessus dans la population mixte et deviennent pathogènes, c'est-à-dire, les antibiotiques mènent à des infections secondaires au moyen de la dysbactérie qu'ils ont eux mêmes provoquée.



Au Congrès de Stockholm nous avons démontré que la flore microbienne normale des intestins des organes génitaux, de l'urètre et de la surface de la peau exerce une action antagoniste sur *Candida albicans* et que l'inhibition de cette flore mène à la dysbactérie et à la candidiose secondaire. Nous avons démontré également que la flore microbienne normale est aussi un antagoniste par rapport à d'autres espèces mycotiques, bactéries et virus et que son inhibition peut conduire à d'autres phénomènes de superinfection dans les régions précitées. Et si nous considérons la candidiose comme le phénomène de superinfection le plus répandu cela est dû au fait que son image clinique et celle de son agent sont bien typiques et faciles à diagnostiquer.

On sait, d'autre part, que la dysbactérie peut survenir non seulement sous l'influence des antibiotiques, mais aussi par d'autres voies par la pénétration de micro-organismes bien établis et fortement pathogènes dans la flore microbienne normale par des changements nets de la résistance tissulaire en relation étroite avec des atteintes mécaniques, métaboliques et autres mais avant tout par les processus d'antagonisme bactérien, agissant sur le terrain de l'organisme vivant.

Sur la base de ces recherches, concernant l'antagonisme microbien chez l'homme, et ayant en vue la possibilité qu'elles offrent pour l'étude des phénomènes de dysbactérie, leurs causes et leurs suites, nous avons entrepris de nouvelles recherches sur la flore microbienne de l'urètre dans des conditions diverses qui créent un terrain favorable à la dysbactérie. Ces recherches qui ont eu pour but d'éclaircir certains côtés de l'étiologie des urétrites infectieuses non gonococciques et leur origine dysbactérienne, font l'objet de la présente communication.

### *1 De la flore microbienne eubactérienne de l'urètre masculin*

Pour pouvoir étudier non seulement les espèces microbiennes de l'urètre, mais aussi leur qualité biochimiques et biologiques, nous avons eu recours à ce groupe d'expériences sur 21 personnes mâles et bien portantes. Les espèces de micro-organismes isolées au cours de ces recherches, ainsi que la fréquence de leur présence dans les cas étudiés, sont donnés dans le tableau I.

Il apparaît de ce tableau que le représentant permanent de la flore toujours présent dans l'urètre masculin est le staphylocoque

*Tableau I*  
Flore bactérienne normale de l'urètre masculin

Personnes examénées	Micro-organismes isolés	Fréquence des micro-organismes isolés
II	staphylocoque blanc	III
	bactéries diphtéroïdes	
	) c. xerosis	11
	b) c. acne	9
	) non différenciées	17
	staphylocoque pyogène	4
	entérocoque et d'autres streptocoques	3
	sarcines, tétragènes et saccharomycètes	2

blanc. L'étude biochimique montre que les souches isolées sont identiques aux variétés *st. epidermidis*, *salvarius* et *candidus*, qui entrent dans la notion de staphylocoque blanc. Quelques-uns des cas étudiés prouvent la présence simultanée de plus d'une de ces variétés. Dans 15 de ces cas, les staphylocoques isolés décomposent le glucose, le maltose, le lactose et le saccharose, mais pas la mannite la réaction de plasmocoagulase est négative. Six des souches isolées décomposent la mannite, tandis que trois d'entre elles ont une réaction positive de plasmocoagulase. Les souches isolées sont différenciées aussi selon leur sensibilité envers les antibiotiques.

En second lieu nous trouvons dans l'urètre normal les diphtéroïdes qui y sont presque toujours présents. Du point de vue biochimique, ces micro-organismes montrent les particularités propres au *c. xerosis*, *acne* et autres souches indéterminées. Rien souvent dans le même urètre on trouve plus d'une espèce de diphtéroïdes.

Dans quatre des cas étudiés nous avons trouvé également des staphylocoques pyogènes typiques, dans la proportion d'une colombe de staphylocoques pyogènes pour 5-10 colomes de staphylocoques blancs. Dans des cas isolés nous avons pu relever des streptocoques, des entérocoques, des sarcines, des tétragènes et des saccharomycètes.

En vertu de ces recherches, nous acceptons comme représentants obligatoires de la flore microbienne normale de l'urètre le staphylocoque blanc et les diphtéroïdes. Les autres espèces isolées, vue leur rareté, ne sauraient être agréés comme tels.

D'autre part, nos recherches ont démontré que dans la flore de l'urètre de trois des cas examinés on retrouve le staphylocoque blanc, avec certaines qualités de pathogénéité dans quatre autres

cas - des staphylocoques pyogènes, avec des qualités aussi prononcées de pathogénicité et dans des cas isolés - des habitants microbiens non obligatoires de l'urètre, chacun d'eux pouvant être, pour lui-même et dans des conditions déterminées, un facteur étiologique dans le développement de l'urétrite (streptocoques, entérocoques, saccharomycètes, sarcines, etc.) En vue d'éclaircir les rapports entre les organismes isolés de l'urètre sain, nous avons poursuivi les études sur les souches isolées. Voici les résultats que nous avons obtenus.

L'antagoniste principal de la flore normale de l'urètre sain est le staphylocoque blanc. Il agit en inhibiteur sur le développement de la plupart des bactéries-tests utilisées au cours de nos expériences. Il inhibe, à des degrés différents et selon le cas, les staphylocoques pyogènes, les streptocoques, les sarcines, les tétragènes, les saccharomycètes, qui ont été isolés dans ce même urètre, de même que les souches de staphylocoque blanc qui décomposent la mannite et manifestent une réaction modérée de plasmocoagulase. La culture ultérieure et indépendante des staphylocoques pyogènes isolés de l'urètre, et des souches de staphylocoques blanc, qui décomposent la mannite et ont une réaction modérée de plasmocoagulase, de même que l'étude de leurs qualités biochimiques, nous montrent que ces souches libérées de la présence de l'autre flore microbienne de l'urètre, modifient leurs qualités biochimiques en renforçant le plus souvent indices de pathogénicité.

2. *Changement de la flore bactérienne de l'urètre sain au cours des infections bactériennes de la peau.* Dans une seconde série de recherches nous avons étudié la flore bactérienne d'individus souffrant d'infections bactériennes de la peau, mais qui n'ont jamais eu à se plaindre d'urétrites ou d'autres maladies des organes émonctoires et génitaux. Ce groupe de recherches comprend 23 cas. Les résultats en sont donnés par le tableau II.

Que ces résultats nous montrent-ils?

Dans 16 des cas examinés il s'agit de staphylodermie. Nous avons constaté dans 8 de ces cas la présence du staphylocoque blanc également dans la flore urétrale. Dans trois de ces 8 cas, les souches de l'urètre et de la peau sont identiques, tandis que dans les 5 autres cas les souches isolées de l'urètre diffèrent de celles isolées de la peau surtout par leur sensibilité envers les antibiotiques, de même

Tableau II

Flore bactérienne de l'urètre accompagnant des infections bactériennes de la peau

Maladie	Durée de la maladie	Agens pathogènes	Flore bactérienne urétrale
furunculose	25 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
maque-maques			
furunculose	40 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène souche identique
maque-maques			
furunculose	30 jours	staphyl. pyogène	normale
maque-maques			
furunculose	60 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
extrémités-tronc			
furunculose	30 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène souche identique
extrémités-tronc			
furunculose	40 jours	staphyl. pyogène	normale
extrémités-tronc			
furunculose	30 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
extrémités-tronc			
furunculose	60 jours	staphyl. pyogène	normale
extrémités-tronc			
furunculose tête-tronc extrémités	8 mois	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
impétigo face	7 jours	streptocoque hémol.	normale
impétigo face	4 jours	streptocoque hémol.	normale
impétigo face	10 jours	streptocoque hémol.	normale
impétigo face	10 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène
impétigo face	13 jours	staphyl. pyogène	normale
sycois simple de la barbe	40 jours	staphyl. pyogène	normale
sycois simple de la barbe			
eczéma	3 mois	staphyl. pyogène	normale
microbien			
eczéma	2 mois	staphyl. pyogène	normale
paratraumatique de la jambe		staphyl. blanc et proteus vulg	normale
pyoderma	6 jours	staphyl. pyogène	normale + staphyl. pyogène souche identique
ulcère variqueux de jambe			
ulcère variqueux de jambe	3 mois	staphyl. pyogène + B. coli	normale
ulcère variqueux de jambe	2 ans	staphyl. blanc + B. coli	normale
ectio alta suppuratio			
ectio alta	1 mois	staphyl. blanc	staphyl. blanc + B. coli
suppuratio			
suppuratio	3 mois	B. proteus staphyl. blanc	B. proteus + staphyl. blanc

que par leurs qualités de pathogénité, plus faiblement prononcée. Le reste de la composition de la flore urétrale correspondait, dans les cas étudiés, à la flore urétrale du groupe « flore urétrale normale » avec une certaine modification dans les corrélations quantitatives et celles des espèces, mais montrait une action antagoniste soulignée sur le spectre des bactéries-testa. Nous n'avons observé dans aucun des cas, et jusqu'au terme des recherches, aucun symptôme de développement d'urétrite. Les études de contrôle, faites après la guérison de la lésion cutanée et la disparition des staphylocoques pyogènes de la peau montraient aussi la disparition des staphylocoques pyogènes de la flore urétrale.

Dans les 7 autres cas de ce groupe nous avons isolé de la lésion cutanée des streptocoques-hémolytiques (3 cas) *b. proteus* (2 cas simultanément avec le st. blanc) *b. coli* (2 cas simultanément avec le st. blanc). Dans 5 de ces 7 cas, la flore bactérienne de l'urètre restait dans l'ensemble normale. Dans les deux autres cas, la flore normale était accompagnée de colonies isolées de *b. coli* et de *b. proteus*.

Les recherches de ce second groupe démontrent que la flore bactérienne de l'urètre subit, au cours des processus infectieux de la peau, une modification dans le sens dysbactérie. En outre, il ne s'agit pas d'une réinstallation simple de la souche pathogène de la peau de l'urètre, mais de rapports plus compliqués : d'une part, le processus infectieux de la peau change la flore bactérienne de l'urètre dans le sens quantitatif et celui de l'espèce, d'autre part, la flore bactérienne urétrale change, de son côté, les qualités biochimiques et pathogènes de la souche nouvellement installée. Dans les cas observés la flore bactérienne de l'urètre, modifiée par le processus infectieux de la peau, retrouve relativement vite son équilibre et l'on n'aboutit pas à un processus infectieux de l'urètre. Il est tout de même logique de supposer la possibilité d'un progrès de la dysbactérie, voire même un développement d'urétrite bactérienne, comme nous avons pu le constater pendant nos recherches suivantes.

*3 Changements de la flore bactérienne de l'urètre au cours des infections des voies urinaires.* Nous avons étudié dans un troisième groupe de recherches la flore microbienne de l'urètre parallèlement à celle de l'urine de 41 individus atteints de processus infectieux des voies urinaires supérieures (pyélite, cystite, cystopyélite) confirmés cliniquement et bactériologiquement. La flore urétrale, dans ces cas,

Tableau III

*Flore bactérienne de l'urètre accompagnant des infections  
bactériennes des voies urinaires*

<i>Flore bactérienne de l'urètre</i>	<i>Nombre des cas</i>	<i>Flore bactérienne urétrale des mêmes sujets</i>	<i>Nombre des cas</i>
<i>B. coli</i>	17	<i>B. coli</i>	6
		<i>B. coli</i> + staphyl. blanc	8
		flore normale + staphyl. blanc	3
<i>B. proteus</i> vulg., <i>mirabilis</i> et d'autres	6	<i>B. proteus</i> vulg.	2
		<i>B. proteus</i> vulg. staphyl. blanc	3
		flore normale	1
<i>B. paracoli</i>	3	<i>B. paracoli</i> + staphyl. blanc	2
		flore normale	3
<i>B. pyocyaneus</i>	3	<i>B. pyocyaneus</i>	0
		flore normale	3
<i>B. faecalis</i> alcaligènes	1	<i>B. faecalis</i> alcaligènes	0
		flore normale	1
streptocoque intestinal β et γ	9	streptocoque intestinal	
		+ staphyl. blanc	5
		flore normale	4
staphylocoque blanc	2	flore normale	2

était soumise à l'étude 3 à 6 heures après la dernière miction. Des données cliniques et anamnestiques de lésions de l'urètre ont pu être relevées seulement dans 3 des cas étudiés, les autres 36 cas n'en offrant aucune. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau III.

Les données de ce tableau prouvent que les infections des voies urinaires provoquées dans nos cas par le *b. coli*, le *proteus*, le *b. paracoli*, le *b. pyocyaneus*, le streptocoque intestinal, etc. exercent une influence marquée sur la flore bactérienne de l'urètre. Ce fait se rapporte surtout aux cas où l'infection des voies urinaires a été provoquée par le *b. coli*, le *proteus* et le streptocoque intestinal. Dans 8 des cas, cette influence va même jusqu'à la substitution complète de la flore urétrale normale par celle du processus infectieux en cours. Ces 8 cas comprennent les 5 cas déjà cités où, simultanément à l'infection des voies urinaires et en connexion étroite avec elle, nous avons relevé les manifestations d'urétrite non gonococcique. Nous avons, pour ces 5 cas, étudié in vitro l'antagonisme bactérien entre les souches isolées du processus infectieux et 3 souches du st. blanc, isolées de l'urètre sain. Ces expériences nous ont montré que les souches de *b. coli*, isolées de l'urine et de l'écoulement urétral freinent le développement du st. blanc dans les cas d'urétrite non gonococcique, concomitante à la cystopyélite, dont la flore était représentée seulement par le *b. coli*. Mais dans

le cas où les manifestations urétrales étaient absentes, cette inhibition n'avait pas lieu. Des résultats semblables ont été obtenus en expérimentant sur l'antagonisme entre le *b. proteus* et le staphylocoque blanc.

L'étude ultérieure des relations antagonistes entre la flore microbienne de l'urètre et les micro-organismes (comme par exemple le *b. coli*, le *proteus*, l'entérocoque, etc.) s'ajoutant ou se substituant à elle dans certaines conditions, mérite une attention plus particulière. Nous avons déjà vu que nos premières recherches sur les qualités antibiotiques de la flore bactérienne normale de l'urètre ont révélé l'action inhibitrice de la flore microbienne de l'urètre par rapport au développement du *b. coli* dans 75 % des cas. Du tableau III il ressort aussi que dans 26 seulement des 41 cas d'infection des voies urinaires supérieures les microorganismes qui provoquent cette infection se retrouvent également dans l'urètre. Il est évident que le *b. coli* et certains autres micro-organismes, tels que le *proteus*, le *b. paracoli*, le *b. pyocyaneus*, les entérocoques, etc., pénètrent beaucoup plus fréquemment dans l'urètre, mais y subissent l'influence inhibitrice de sa flore. Ce n'est donc que dans des cas isolés et rares - lorsque des souches plus virulentes pénètrent dans l'urètre et se trouvent en présence de conditions qui favorisent leur développement ou bien qui inhibent la flore normale - que ces micro-organismes peuvent mener à la dysbactérie urétrale, s'emparer du terrain et provoquer des urétrites. C'est pour cette raison précisément, que nous considérons la présence du *b. coli*, du *proteus*, du *pyocyaneus*, des entérocoques, etc. dans la flore urétrale comme facultative, ces micro-organismes n'étant pas de ses hôtes obligatoires. La présence de ces micro-organismes dans la flore urétrale exige une observation attentive. En effet, ou bien la flore urétrale conserve ses caractères spécifiques, et alors ces micro-organismes doivent disparaître à brève échéance, ou bien la flore vient à céder et dans ce cas on peut s'attendre au développement d'une urétrie.

4 *La flore bactérienne de l'urètre pendant et après une infection gonococcique* Ce groupe comprend les expériences et les observations concernant les changements de la flore bactérienne normale de l'urètre dans 9 cas d'urétrie gonococcique aiguë. Dans tous les cas examinés nous avons constaté une substitution presque absolue de la flore normale par le gonocoque. Seulement dans des cas isolés nous avons constaté la présence d'une colonie de staphylocoques pour

20 à 50 colonies de gonocoques. Les expériences *in vitro* n'ont révélé aucun phénomène d'antagonisme entre les gonocoques et les staphylocoques.

Dans un groupe de 11 malades nous avons observé les changements de la flore bactérienne de l'urètre après le traitement de la gonococcie par la pénicilline. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau IV

*Tableau IV*  
Rétablissement de la flore urétrale normale après l'application du traitement antigonococcique

Nombre des malades examinés	Jour d'examen après le traitement	Flore bactérienne (nombre relatif des colonies)	Développement
3	1A	gonocoque (—) staphyl. et d'autres m.	très maigre
2	2	gonocoque (—) staphyl. et d'autres m.	maigre
2	4A	gonocoque (—) staphyl. et d'autres m.	relativement augmenté
2	6A et 7	gonocoque (—) staphyl. et d'autres m.	considérablement augmenté
2	10A	gonocoque (—) staphyl. et d'autres m.	normale

Nous y voyons que la guérison est suivie par une reconstitution graduelle de la flore microbienne normale de l'urètre. La reconstitution totale de cette flore exigeant une dizaine de jours environ, l'urètre se voit donc dépourvu pendant ce laps de temps d'un de ses facteurs les plus importants pour sa défense antibactérienne. Ne faudrait-il pas voir dans ce fait une des causes du développement des urétrites post-gonococciques? Nous ne disposons pas pour le moment de données pour répondre à cette question preuves en main. Dans les 11 cas observés nous n'avons pas constaté, au cours des observations et lors de la reconstitution complète de la flore, de développement d'urétrite. Il y aurait donc avantage à suivre, sur un nombre plus grand de cas et pendant un laps de temps plus long, le rythme de la reconstitution de la flore urétrale et étudier ses représentants et ses qualités, surtout dans les cas où une urétrite post-gonococcique est en cours de développement.

5 *Sur certaines particularités de la flore bactérienne mixte isolée au cours d'urétrites non-gonococciques.* Nous avons examiné pendant la période septembre 1955-octobre 1957 dans notre laboratoire



microbiologique 836 cas d'urétrite non-gonococcique qui ne se prêtent pas à un diagnostic étiologique précis. Tous ces cas ont été soumis à des examens microscopique et bactériologique en cultures. L'analyse des résultats obtenus se distingue par les particularités suivantes qui méritent d'être notées.

Dans tous les cas examinés où la présence de ces micro-organismes faisait défaut lors de l'examen microscopique, nous avons constaté que, lors de l'examen bactériologique, ces micro-organismes ne faisaient défaut dans les cultures que dans des cas isolés seulement.

Dans tous les cas étudiés, l'examen bactériologique par cultures nous a mis en présence d'une flore bactérienne mixte. D'autre part, dans 97% des cas cet examen a révélé une dysbactérie fortement manifestée, à savoir

- dans 38 cas par les st. pyogènes, accompagnés du st. blanc, diphthéroïdes, etc.
- dans 14 cas par le str. hémolytique, accompagné du st. blanc, diphthéroïdes et autres.
- dans 31 cas par le str. intestinal, b. coli, proteus et autres.
- dans 14 cas par d'autres combinaisons entre micro-organismes énumérés.

L'étude des souches isolées de représentants des micro-organismes les plus nombreux et étrangers à la flore microbienne de l'urètre a montré régulièrement, dans ce groupe d'expériences, des qualités plus ou moins marquées de pathogénicité de ces souches. *Lorsque pendant tout le cours d'une urétrite non gonococcique nous constatons dans l'écoulement urétral la présence de tels micro-organismes, en population mixte et en l'absence d'autres facteurs étiologiques nous qualifions ces urétrites comme dysbactériennes.*

Dans les autres 739 cas d'urétrite non gonococcique la flore isolée par nous ne diffère pas par les espèces des micro-organismes isolés de la flore bactérienne de l'urètre, considérée par nous comme flore normale. On retrouve pourtant, dans ce groupe certaines particularités qui, dans l'ensemble, le différencient de la normale. Ces différences consistent en la présence intermittente de micro-organismes isolés en leur quantité plus petite et leur croissance plus difficile en leurs qualités antagonistes moins marquées et parfois même nulles en leurs qualités biochimiques modifiées, etc. Il est très probable qu'ici aussi nous soyons en présence d'une

dysbactérie de l'urètre ou l'agent principal de l'urétrite (virus, PPLO ou autre) reste cependant inconnu.

L'observation de la flore bactérienne de l'urètre dans les mêmes cas d'urétrites non gonococciques répartis sur une période de temps plus longue a montré aussi que la flore microbienne de l'urètre, avec le temps et en présence d'une tendance à la guérison ou à l'autoguérison, subit des modifications menant à l'eubactérie, la reconstitution des indices qualitatifs, quantitatifs et ceux des espèces étant analogue à celle que nous avons constatée après l'urétrite gonococcique.

### *Résumé*

L'eubactérie urétrale est antagoniste d'un grand nombre de germes pathogènes. Lorsque cet antagonisme normal est troublé par des infections de la peau ou des voies urinaires ou par l'antibioticothérapie, des formes anormales ou dysbactériennes font leur apparition. Celles-ci sont variées, provoquent l'urétrite, et doivent être évaluées afin de permettre l'application de la thérapeutique appropriée. La guérison se fait par rétablissement de la flore urétrale normale ou eubactérienne.

### *Summary*

The normal (eubacterial) urethral flora exhibits antagonism toward many pathogenic micro-organisms. When this normal antagonism is disturbed by skin, urinary tract infections and by antibiotic therapy abnormal forms of bacteria make their appearance. The latter are varied, provoke urethritis, and demand evaluation for assessment of appropriate therapy. Healing aims at restoration of the normal urethral flora.

### *Zusammenfassung*

In der normalen Harnröhre finden sich Keime, die hemmend auf das Wachstum pathogener Mikroorganismen einwirken. Die Verfasser konnten feststellen, daß sich bei infektiösen Hauterkrankungen, bei Harnwegsinfektionen und bei der Gonorrhoe die qualitative und quantitative Beschaffenheit der normalen Harnröhrenflora ändert. Auch bei der unspezifischen Urethritis fanden sich Abweichungen von der Norm.

Clinique Dermatologique, Hôpital Hôtel-Dieu, Montréal, Canada

## Syndrome uréthro conjonctivo-synovial (Syndrome de Reiter)

Reiter's Syndrome (Urethro-Conjunctivo-Arthritis)

Das urethro conjunctivo synoviale Syndrom (Reiterisches Syndrom)

VICTOR PANACCIO

### *Histoire*

La maladie de Reiter ou syndrome conjonctivo-uréthro-synovial de FRESHMOR et de LAROC a été identifiée par ces auteurs en 1916. Les auteurs français décrivirent cette nouvelle entité clinique à propos de 4 cas observés au cours de l'épidémie de dysenterie des armées de la Somme. Un peu plus tard (décembre 1916) Reiter en constatait un cas dans l'armée allemande. Selon les Français, le nom de syndrome de Reiter donné à cette maladie par les anglo-saxons, serait injustifié, puisque ce sont eux qui l'ont décrite les premiers.

### *Symptômes*

La forme typique de ce syndrome est caractérisée par la triade suivante: une urétrite non gonococcique, une conjonctivite habituellement bilatérale et des manifestations articulaires (arthrite).

Outre ces trois ordres de symptômes, cette maladie comprend des signes généraux tels que température, amaigrissement, des manifestations digestives: diarrhée, entérite, des lésions des muqueuses: ulcères, balanite circinée érosive, des lésions de la peau: kératodermie blennorrhagique, pustules, érythème polymorphe, d'autres auteurs ont rapporté de la myocardite et de la péricardite.

Toutes ces manifestations peuvent prendre des aspects cliniques variés tant au point de vue intensité qu'au point de vue durée.

### *Urétrite*

L'urétrite survient généralement la première et se manifeste soit par un léger écoulement séreux blanc grisâtre, soit par une abondante sécrétion purulente ou sanguinolente. Ces urétrites amicrobiennes varient donc de l'urétrite aiguë à la goutte matinale chronique. La majorité des patients présente de la prostatite. D'autres complications peuvent survenir : cystite hémorragique ( $\frac{1}{3}$  des patients) avec dysurie marquée, douleurs pubiennes, pyurie, hématurie et aussi de l'épididymite et de l'orchite.

Selon ABOULKER, si cette affection survient après une gonorrhée, elle serait due à un virus d'accompagnement.

### *Conjonctivite*

Dans la plupart des cas, la conjonctivite est la seule manifestation oculaire. Elle est habituellement bilatérale, à sécrétion purulente mais amicrobienne. Parce que cette conjonctivite peut être très bénigne et de courte durée, les patients peuvent l'ignorer. Quelquefois, à la conjonctivite s'ajoute l'iritis et la kératite. Occasionnellement les manifestations oculaires sont très sévères et peuvent durer plusieurs mois, mais la rémission est complète et je ne crois pas qu'il y ait des pertes de vision.

### *Arthrite*

L'arthrite apparaît en dernier lieu, quelques jours à quelques semaines après le début de l'urétrite, et affecte le plus souvent les articulations des genoux, des chevilles et des poignets. Les doigts, les pieds, les épaules, les hanches peuvent aussi être affectés.

Ces manifestations articulaires ressemblent au rhumatisme articulaire aigu et peuvent aboutir à la polyarthrite chronique évolutive, à la spondylite ankylosante.

L'arthrite est le symptôme le plus durable, et manifeste des récurrences fréquentes, parfois même plusieurs années après l'épisode initial.

### *Les troubles cutané-muqueux*

**Peau.** Les manifestations de la peau dans la maladie de Reiter peuvent être variées, et présenter des entités connues comme l'urticaire, l'érythème simple, l'érythème noueux, l'érythème polymorphe, des pustules généralisées ou la kératodermie. Les lésions de la kératodermie sont cliniquement semblables à celles décrites sous le nom de kératodermie blennorragique. Elles peuvent être généralisées ou localisées aux régions palmo-plantaires. La dermatose débute par des vésicules qui se transforment rapidement en pustules. Ces pustules se détachent et prennent tantôt l'aspect de grosses papules cornées, tantôt de nappes hyperkératoniques qui forment aux pieds des semelles cornées épaisses.

Les altérations des ongles sont marquées. Il se forme une matière kératonique qui produit le décollement de l'ongle (déjà aminci et strié). Ce décollement peut devenir total et l'ongle se détache entièrement.

La dermatose prend aux pieds et aux mains l'aspect d'une mycose infectée ou d'un psoriasis infecté.

**Muqueuses.** La balanite circonscrite érosive est caractérisée par des placards érosifs polycycliques. Ces érosions en nappes suintantes occupent le sillon balano-préputial et le gland. Dans certains cas, l'œdème et l'inflammation peuvent produire l'obstruction du méat urinaire. Chez certains patients circoncis, les lésions du gland peuvent devenir croûteuses et hyperkératoniques comme celles des pieds.

Signalons qu'il peut exister de la stomatite avec érythème des muqueuses labiales et jugales, des ulcérations des muqueuses buccales. Ces lésions rapprochent ce syndrome des ectodermoses pluri-orificielles (syndrome de Stevens Johnson).

L'observation du Dr SIMOULET (1952) avec identification d'inclusions type Chlamydozoon oculo-génitale, le cas observé par DEGOS (ectodermose pluri-orificielle et urétrite à virus avec syndrome entérique évoluant par poussées) font soupçonner la parenté des deux affections.

### *Les troubles viscéraux*

L'entérite la diarrhée parfois dysentérique sont des atteintes viscérales importantes. Selon l'observation fantastique d'ILMARI PARONEN (Helsinki Finlande) de 344 cas de syndrome de Reiter lors d'une épidémie de dysenterie de FLEXNER en 1944 on pourrait

dire qu'il y a une relation de cause à effet, entre le bacille de Flexner et le syndrome de Reiter. Un autre auteur de Budapest (PARNETZKY) en 1947 rapporte 7 cas de Reiter apparus 3 ou 4 semaines après le début d'un syndrome intestinal.

D'autres atteintes viscérales ont été rapportées, par exemple, manifestations rénales, pulmonaires et même cardiovasculaires (myocardite, endocardite). BOLGER en a présenté un cas à la société de dermatologie française en novembre 1955. Son malade, en plus de la triade classique et des manifestations cutanées étendues avait une atteinte cardiaque complexe avec signes de myocardite (assourdissement des bruits, souffle systolique, rythme lent et irrégulier, électrocardiogramme pathologique, ventricule gauche légèrement augmenté).

### *Causes*

L'étiologie reste incertaine. Il est difficile de l'attribuer à l'organisme L. (pleuro-pneumonia like organisms) puisque selon DUREL ces germes se trouvent assez facilement dans les voies aériennes et génitales (22,6% de ses sujets témoins).

L'hypothèse virale a plus de supporters. Il s'agirait d'un virus du groupe psittacose (*Chlamydoxoon oculo-génitale*).

D'autres auteurs invoquent un mécanisme allergique, par exemple, J. MARCHE pense qu'il s'agit d'une maladie seconde, pouvant être déclenchée par des causes multiples. Selon A. FOREST il s'agirait d'une manifestation allergique qui ne serait que l'expression seconde d'une intense réaction de défense.

En somme on peut dire que l'étiologie reste encore mystérieuse.

### *Traitement*

Maladie récidivante, capricieuse ayant des poussées qui peuvent guérir spontanément, il est assez difficile d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique.

La pénicilline n'a aucune valeur. La streptomycine, l'auromycine, la rovamycine semblent aider certains cas.

L.A.C.T.H. ou la cortisone entraîne la rémission temporaire de l'arthrite et une diminution de la température. Le repos au lit, les salicylates, la physiothérapie sont très utiles pour soulager le malade.

### *Résumé*

L'auteur passe en revue les manifestations du syndrome de Reiter y compris les signes et symptômes cutané-muqueux et viscéraux. L'étiologie demeure obscure et le traitement n'est que symptomatique, même si les corticostéroïdes procurent une rémission temporaire de l'arthrite et de l'état fébrile.

### *Summary*

The author reviews the manifestations of Reiter's syndrome, and includes also description of muco-cutaneous and visceral signs and symptoms. Etiology remains unclarified, while treatment is symptomatic, even though the corticosteroids bring temporary remission of the arthritic and febrile states.

### *Zusammenfassung*

In der vorliegenden Arbeit beschreibt der Verfasser das Reiter'sche Syndrom. Der Besprechung der Differentialdiagnose folgt ein Hinweis auf die Schwierigkeit der Behandlung.

St. Mary's Hospital, London, England

## Recurrent Attacks in Reiter's Disease

*Les récidives dans la maladie de Reiter*

*Reidivierende Schübe bei der Reiterschen Erkrankung*

G W CHEEKA

It is generally recognised that recurrent attacks play an important part in the course of Reiter's Disease. The average risk of a recurrence has never been defined nor has its relationship to fresh urethral infections been analysed. To obtain a measure of the expected risk of recurrence and to investigate the role of urethral infection occurring especially during the period following the initial attack, a prospective study of patients with Reiter's Disease who attended St. Mary's Hospital, Paddington, for at least two years between 1953-58 was initiated. All the patients were seen personally

### *Material*

The diagnostic criteria were (1) an association of urethritis, arthritis, conjunctivitis or iritis; (2) an association of urethritis and arthritis, without eye involvement. In all, 103 patients (101 males and 2 females) satisfied the diagnostic criteria. Of these 82 patients (81 males and 1 female) were observed for two or more years and are included in this study. The series is therefore selected by excluding the early defeniters and the results are not necessarily representative of completely unselected patients with venereal Reiter's disease. There is some evidence that the group of early defeniters contains a higher proportion of mild and short illness than the group observed for longer period (Cheeka, 1959). The present figures may therefore over-represent the more seriously affected cases.

A "Recurrent Attack" is defined as one or more major manifestations of Reiter's Disease such as arthritis, conjunctivitis or iritis with or without urethritis, occurring after a period of not less than six months following the end of the previous episode of the disease. Solitary iritis was not infrequently encountered as a recurrent episode; conjunctivitis was not observed alone. Urethritis without other signs was not taken to constitute recurrence.



Table I

Distribution of Cases According to Number of Recurrent Attacks of Reiter's Disease

Recurrent Episodes	No. of Cases	No. of Recurrent Episodes	Person-Years Observations
None	38	—	197.5
1	17	17	121.5
2	12	24	144.0
3	4	12	47.5
4	6	24	80.0
5	2	10	40.5
6	2	12	40.0
7	1	7	15.0
	82	106	686.0

Table II

Risk of a First Recurrence of Reiter's Disease by Duration after Onset

No. of Years after Onset	No. Persons at Risk	First Recurrent Attack	Percentage Risk of First Recurrent Attack	
0—	73	13	17.3	
1—	62	6	9.7	
2—	54	7	13.0	12.2
3—	43	4	8.8	
4—	36	4	11.1	
5—	25	2	8.0	
6—	17	1	6.0	
7—	15	1	6.5	7.5
8—	13	2	15.4	
9—	10	—	—	
10+	9	4	44.4	

*Recurrence Rate (Attacks)* is based on the number of episodes occurring the denominator is the number of person-years observations.

## Results

### (1) Frequency of Recurrent Attacks

Table I shows the distribution of cases according to the number of recurrent attacks 38 (46.3%) patients had no recurrences, 44 (53.7%) had more than one attack. A total of 106 recurrences was recorded. The observation period was shortest in the group without recurrent attacks and increased with the number of recurrences.

Table III

Distribution of First Attacks and Recurrence Rates According to Presence or Absence of Eye Lesions at Onset

Eye Lesion at Onset	No. of Cases	Cases with Recurrent Attacks			Person-Years Observation
		No.	With Eye Lesions	Without Eye Lesions	
Present	32	16	11	5	210.5
Absent	50	28	10	18	473.5
	82	44	21	23	686.0

Table IV

Distribution of Single Attacks and Recurrences According to Age of Patient at Onset of Reiter's Disease

Age at Onset (yr)	Total No. of patients	Patients with Single Attacks	Person-Years Observation	Patients with Recurrent Attacks	Person-Years Observation	Recurrence Rate (Attack)
15—	5	1	2.0	4	56.0	6.9
20—	16	4	18.5	12	190.0	8.0
25—	20	11	73.5	9	119.5	4.6
30—	13	8	62.0	5	71.0	4.4
35—	12	5	46.6	7	39.5	8.0
40—	17	4	31.0	3	26.5	3.3
45—	5	3	17.0	2	5.5	9.0
50+	3	2	5.0	1	2.5	13.8
	82	38	233.5	44	450.5	

## (2) Annual Risk of a First Recurrence

Table II is constructed according to the conventional life-table method (Faoer 1941) and gives the annual risk of a first recurrence according to the length of history from the onset. The number of patients at risk in any one year is compiled from those with first attacks which terminated at least six months previously and who were still attending for surveillance. It appears that the risk of a first recurrence remains fairly uniform over a great many years and is substantial throughout the observation period. The longest period of remission in this series was 36 years. The practical implication of this finding is that prophylactic measures such as avoidance of promiscuous intercourse should operate for a prolonged period, possibly for life.

No detailed analysis of second and subsequent recurrent attacks was made because the number of cases was small.

Table V

Urethritis	Associated with Initial Attack of Reiter's Disease	Associated with Recurrent Attacks of Reiter's Disease	Urethritis occurring after Initial Attack and not associated with Reiter's Disease
Gonorrhoea	14	5	16
Non-Specific Urethritis	36	47	22
Gonorrhoea and Non-Specific Urethritis	32	9	5
No Urethritis	—	44	—
	82	106	43

Table VI

Type of Urethritis Associated with Initial Attack of Reiter's Disease	No. of Cases	No. of Cases with observed Recurrences	Percent-Years Observation
Gonorrhoea	14	8 (57.1%)	125.5
Non-Specific Urethritis	36	17 (47.2%)	260.5
Gonorrhoea and Non-Specific Urethritis	32	19 (59.4%)	282.0
	82	44	668.0

### (3) Clinical Features of First and Subsequent Attacks

There is a tendency for certain clinical features of the first attack to be present in recurrences (table III). Thus, when the eye was initially involved there was a greater likelihood that it would also be a feature of a recurrence than when there were no eye lesions during the first attack.

### (4) Recurrence Rate According to the Age of Patient at Onset

There was no consistent relationship between age at onset and recurrence rate (table IV). The experience at the age of 50 and over was too small for a reliable estimate of recurrence rate.

### (5) Relationship of Urethritis to Recurrent Attacks

Table V indicates the types of urethritis found at the first and subsequent attacks. The recurrence rate ranged narrowly between 47.2% - 59.4% according to the type of urethritis at onset clearly urethritis is not a factor determining recurrence (table VI).

The relationship of urethral infection to recurrent attacks of Reiter's Disease is rather complex. Unlike in first attacks, the

close association of urethritis and arthritis, or urethritis and iritis is less frequent. In the present series no urethral infection could be detected in 44 (41.9%) of all *recurrent* episodes. I believe that a high proportion of recurrences without preceding urethritis are relapses rather than new attacks. This accords with the claim of many patients that these episodes, in contrast to the first one, occurred during periods of sexual abstinence. In 61 (58.1%) of all recurrences, urethritis of various types was found. Some of these recurrences were apparently provoked by sexual intercourse and were indistinguishable from the original attack in others, recent sexual contact was firmly denied and it is possible that a number of such attacks, even in the presence of non-specific urethritis, were flare-ups. The picture is made more complex by the fact that not every freshly acquired urethral infection following an attack of Reiter's Disease precipitated a further episode of the disease. There were 41 instances of urethritis of various types which remained uncomplicated and there was nothing to distinguish the uncomplicated urethritis clinically from urethritis which was associated with an attack of Reiter's Disease. It is, of course, possible that the development or non-development of Reiter's Disease and its recurrences depend on the way in which the preceding urethritis is managed. Such factors as to how soon after onset of urethritis treatment is given, the type and amount of drugs used and the clinical response must all be considered. These problems are being studied at present but so far no significant lead has emerged.

Mention should be made that 47.7% of our patients had had gonorrhoea, non-specific urethritis or a combination of both on one or more occasions at various and often long intervals before the onset of Reiter's Disease. Some of these points are illustrated from representative case records (fig. 1)

#### *Comment*

The pattern of recurrent attacks of Reiter's Disease in this series shows interesting similarities to that in rheumatic fever (WILSON AND LUBSCHETZ, 1944 BLAND AND JONES, 1951 HITCHCOCK, 1958) Rheumatic fever carries a substantial risk of first recurrences for a number of years after onset of the same order as we found in Reiter's Disease. There is also a tendency for certain manifesta

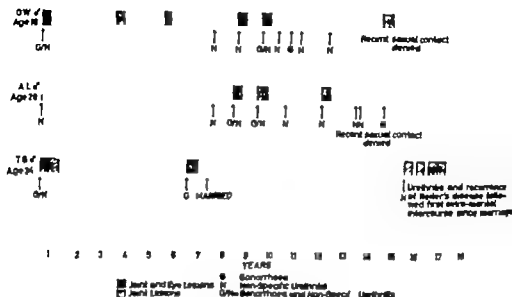


Fig. 1 Three representative cases with Reiter's disease, showing recurrences and the incidence of urethral infections.

Fig. 1 Trois cas représentatifs de maladie de Reiter montrant les recidives et la fréquence des infections uréthrales.

Abb. 1 Drei bezeichnende Fälle von Reiter's Erkrankung, die Rezidive und das Auftreten der Urethralinfektion zeigen.

tions, such as chorea, to appear in recurrent attacks if it was initially present. The similarities might well be due to the fact that both the arthritic conditions are in some way precipitated by infection.

It has been shown that various types of urethritis are apparently equally capable of initiating Reiter's Disease; on the other hand urethritis occurs at other times in these patients, without an associated Reiter's Disease. This is consistent with the assumption that a specific factor in urethritis causes an attack of Reiter's Disease in susceptible individuals, is infective in nature and present in a proportion of various types of urethritis. These are speculations, but they may be of service in the application of microbiological studies of Reiter's Disease.

This work was carried out under the aegis of the Medical Research Council Working Party on Non-Specific Urethritis, with the aid of grant from the U. S. Public Health Service. I wish to thank Mr. ARTHUR KROG and Dr. G. L. M. McLELLAN for their help and for permission to use the case material.

### Summary

The experience of recurrent attacks of Reiter's Disease in a group of patients who attended St. Mary's Hospital from 1953-56, is as follows.

(1) Recurrences occurred in 53.7% of the 82 cases who were observed for two or more years.

(2) The risk of first recurrence of Reiter's Disease remained fairly uniform and substantial throughout the observation period.

(3) When eye lesions were present initially there was an increased likelihood that they would feature in recurrence attacks. The recurrent rate, however, did not differ materially whether eye lesions were present during the first attack or not.

(4) The age at onset did not appear to influence the recurrence rate, nor did the type of arthritis which was associated with the first attack.

(5) In 41.9% of the recurrent attacks, no urethral infection was found and it is thought that they may represent relapses, rather than new attacks.

(6) Only half of venereally-acquired urethritis led to recurrences in the patients with past Reiter's Disease. If one takes also into account the number of urethral infections preceding the onset of Reiter's Disease, about 20.0% of all urethral infections recorded precipitated an attack. Clinically the urethritis which was associated with Reiter's Disease and the urethritis which was not, appeared to be indistinguishable from each other. A preliminary study showed no obvious difference in the therapeutic management of these two groups of urethritis. This finding suggests that specific, presumably infective agent is present in a proportion of urethritis which is capable of precipitating Reiter's Disease in susceptible persons.

### Résumé

Le résultat d'attaques récidivantes de maladie de Reiter chez un groupe de malades qui fréquentèrent l'Hôpital St. Mary de 1953 à 1956 s'établit comme suit

1. Les rechutes se produisirent dans 53,7% des 82 cas suivis pendant 2 années ou plus.

2. La probabilité de première récidive resta assez constante tout au long de la période d'observation.

3. Lorsque des lésions oculaires étaient présentes au début, il se confirma qu'elles réapparaîtraient au cours des attaques récidivantes. Le pourcentage des récidives ne fut cependant pas sensiblement influencé par le fait qu'il y ait ou non des lésions oculaires au cours de la première attaque.

4. L'âge des malades au début de l'affection ne semble pas avoir une influence sur la fréquence des attaques récidivantes, non plus que le type d'arthrite lié à la première attaque.

5. Dans 41,9% des attaques récidivantes, on ne trouva pas d'infection urétrale et on peut penser qu'il s'est agi de rechutes plutôt que de nouvelles attaques.

6. Une moitié seulement des urétrites d'origine vénérienne amènent des récidives chez des malades ayant déjà eu la maladie de Reiter. Si l'on tient compte du nombre d'infections urétrales qui précèdent le début d'une maladie de Reiter on trouva que 20% environ de toutes les infections urétrales déclenchèrent une attaque.

En clinique, il fut impossible de distinguer l'urétrite liée à la maladie de Reiter de celle qui ne l'était pas.

Une étude préliminaire ne montra aucune différence sensible dans la façon de traiter ces deux groupes d'urétrite. Ceci semble montrer qu'un agent causal spécifique, probablement infectieux, est présent dans un certain nombre d'urétrites et est susceptible de provoquer la maladie de Reiter chez les sujets sensibles.

### *Zusammenfassung*

Auf Grund von Erfahrungen mit rezidivierenden Schüben der Reiterschen Erkrankung, die von 1933 bis 1938 an einer Gruppe von Patienten gemacht wurden, ergibt sich folgendes:

1 Rezidive traten bei 53,7 % der 82 Fälle auf, die während zwei oder mehr Jahren beobachtet wurden.

2 Die Möglichkeit eines ersten Rezidivs der Reiterschen Erkrankung blieb während der ganzen Beobachtungsperiode ziemlich konstant.

3 Wenn anfänglich Augenbeschwerden bestanden hatten, war es wahrscheinlich, daß diese auch in den rezidivierenden Schüben wieder eine Rolle spielten. Die Häufigkeit der Rezidive unterschied sich jedoch nicht wesentlich, ob nun Augenveränderungen während des ersten Schubes eingetreten waren oder nicht.

4 Weder das Alter bei Beginn noch der Typ der Urethritis schien auf die Rezidivhäufigkeit Einfluß zu haben.

5 In 41,9 % der Rezidive wurde keine Urethralinfektion gefunden, und man kann annehmen, daß es sich eher um Rückfälle als um neue Schübe handelt.

6 Nur bei der Hälfte der Fälle, die die Urethritis venerisch erworben hatten, beobachtete man Rückfälle bei Patienten, die eine Reitersche Erkrankung durchgemacht hatten. Berücksichtigt man die Zahl der Urethralinfektionen, die dem Beginn der Reiterschen Erkrankung vorausgingen, so ergibt sich, daß 20 % aller beobachteten Urethralinfekte einen Schub beschleunigten. Klinisch bestand kein Unterschied zwischen einer Urethritis, die eine Reitersche Erkrankung begleitete, und einer anderen Urethritis. Eine vorläufige Untersuchung zeigte keine deutlichen Unterschiede in der Behandlung dieser beiden Urethritisgruppen. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß in einem Teil der Urethritisfälle ein spezifisches, wahrscheinlich infektiöses Agens besteht, das eine Reitersche Erkrankung bei anfälligen Personen beschleunigen kann.

Department of Dermatology Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada

## Mycotic Prostatitis

Prostatitis mycotique Mycotische Prostatitis

ZOLTAN FEKETE

Urethritis of mycotic origin is still quite rare in the medical literature although publications concerning it will be more numerous in future. The first case reports were published in 1925 and from 1925 till 1929 FREL, PIERANGELI PREIS and FORRO KLAUNER, GIBIARD FALCHI described a single case each. In 1929 SIR ALDO CASTELLIANI gave a very good classification of the disease and as regards the causative agent, he differentiated 1) yeasts 2) nocardiae 3) candida 4) aspergillus 5) haemosporidia urethritis. All investigators mentioned above dealt only with the disease in the male.

In later years FERRADA, PIRAGANE AND COPPOLINO COUTTS, GRANELL FOWLER, AUCKLAND and PRESTON published new cases. The causative fungus varied widely candida albicans was most often found, while penicillium, white yeast, rhodotorula, aspergillus, nocardia, haemosporidia, cryptococcus, sporotrichum, favus, monilia tropicalis were only very rarely present. Direct propagation of the actinomycotic process from neighbouring structures to the prostate and bladder has been described. There are only single cases of blastomycotic genito-urinary infections mentioned in the medical literature but both this and the actinomycotic infection of these structures is extremely rare.

Quite recently HARKNESS devoted a whole chapter to this problem in his excellent book, but a very recent article published by AUCKLAND and PRESTON proved that he under-evaluated this problem. The latter authors over a period of one year found among the new patients of a single VD Clinic in Manchester fungus



elements in the urethral, prostate or cervical secretions or in the urine in 5 % of the male, and in 11.6% of the female patients.

Dealing only with the disease in the male, the age of the patients varied from 16 to 60 but no true upper age-limit exists. About 40% of them had received previous antibiotic therapy for some known or unknown other reason. The symptoms may exist for some weeks or for several years, and about 55% of the patients had more than one attack. The discharge is mostly mucus-like, whitish yellowish or rarely greenish. In the extremely rare cases where the causative agent is the red pigment producing cryptococcus, the discharge is red whereas it is black when the disease is caused by aspergillus or penicillium.

There are no distinctive symptoms of fungal urethritis. The only outstanding sign is the membrane formation in candida infection, which, however is not constant and is present only when the disease is active. Usually there are more large epithelial cells in the smear than in non mycotic one. Pain and burning sensation during micturition is not infrequent. In approximately 25% of the patients the discharge is present only in the morning, before the first voidance. In many cases the fungal elements are found only at infrequent intervals, which suggests that perhaps the growth and multiplication of the fungus is intermittent in the urinary tract depending on the presence of suitable conditions. One has to agree with HARNES who stressed the importance of carrying out repeated examinations, and of establishing the diagnosis only on repeated identical findings. Contamination of staining fluids by fungi may lead to misdiagnosis, as was pointed out by JANET and HARNES. This must be kept in mind when depending only on smears for the diagnosis, and necessitates culturing the organism.

A considerable proportion of the patients suffer from concomitant diabetes. In such cases, treatment of the urethritis is usually unsuccessful until the diabetes has been controlled. Even after the treatment is a major problem.

Infection of the upper urinary tract by fungi via the urethra is much more rare than mycotic urethritis. Apart from the previously mentioned extremely rare blastomycotic and actinomycotic infections, MULLER, MOULDER, FERRADA, ROCHARD, DUVAL, BODOLEG, LACOUTTE, COUTTS, BRIAU, MONIERE, VINARD, HOWARD, LIXA described cystitis, orchitis, epididymitis, pyelonephritis, caused mostly by candida albicans, more rarely by saccharomyces,

*candida tropicalis*, *sporotrichum* with or without generalised infection. The most unusual finding was that of KAPOSI and KUNDRAT who at the autopsy of a patient who had died with generalised favus, found point like favus infections of the vesical mucosa. This patient had no genito-urinary symptoms. AUCKLAND and PRESTON although they state that they found fungal elements in the urethral or prostatic secretions or in the urine of 5 % of all their new patients, do not mention whether these patients had or had not any prostate or bladder symptoms, prostatitis or cystitis.

So far only WALDEMAR COUTTS has described a patient with prostatitis and concomitant urethritis, caused by *candida albicans*, and for this reason this disease has to be considered as a very rare one, or as a disease which is mostly overlooked.

We had the opportunity to follow a patient from 1948 till 1953. In 1948 he was a 30 years old white male, who had gonorrhoea in 1945 at that time his left testicle became swollen, painful, he had shakes, chills. He was admitted to hospital.

After being discharged he still had some whitish thick urethral secretion mostly in the morning before the first voidance and after each bowel movement. He had some frequency too.

He came for examination in 1948 with the same complaints. His general health was good, general examination revealed nothing of interest. The left epididymis was slightly enlarged soft, painless. The left lobe of the prostate was also enlarged, tender infiltrated. There was no urethral discharge. Urinalysis was negative, in the sediment there were a few leucocytes, and a moderate amount of saprophytic-type bacteria. With massage of the prostate some thick, yellowish, pus-like secretion was obtained which contained numerous pus-cells, gram-positive saprophytes staphylococci and Mycelia and Spores. Culture was also positive, and on SABOU RAUD's medium it grew in blackish brown colonies, which became fairly rapidly pleomorphic and colorless.

In hanging-drop preparation under the microscope 20-30 by 10-16 micronized elements were seen, round at one end, pin pointlike at the other. They were multisectional, and greyish brown in color. The fungus was identified as *alternaria*, very probably either *Alternaria Tenax* or *Alternaria Brevicolla*. This is well known as a parasite and is found on the leaves of the tobacco-plant. It is known also in human pathology as the causative agent of the tropical disease black earrot. Cutaneous sensitivity tests with

fungus extract were negative. When the patient's blood drawn for sedimentation-rate determination was mixed with the fungus extract in the proportion of 1:12 it gave a sedimentation rate of 9 mm as compared with the normal sedimentation rate of the patient, which was 3 mm. This was so even months after we considered the patient to be cured.



Fig. 1 Microscopic picture of the fungus.

Fig. 1 *Le champignon vu au microscope*

Abb. 1 Mikroskopisches Bild des Pilzes.



Fig. 2 Culture on Sabouraud agar plate

Fig. 2 *Culture sur agar de Sabouraud*

Abb. 2 Kultur auf Sabouraudscher Agar Plate.

As for treatment he received first sulfonamides, later penicillin following which staphylococci disappeared from the prostate secretion but both the local symptoms and the fungus findings remained the same. Irrigation with iodine solution was then given, and iodine injections combined with diathermy and prostate-massage. The patient became symptom free in 3 weeks.

He was seen a few years later with the same complaints and was again cleared in 3 weeks using the same regimen, while in 1953 he showed up again and the fungus was once more found in his prostate.

### Summary

It may be stated, that urethritis caused by fungi is fairly common disease in the male and in many cases of non-gonococcal urethritis proper investigation might reveal mycotic origin. However mycotic infection of the upper genito-urinary tract is very rare and after COURTIS' case this seems to be the second prostatitis described in the literature. The treatment of these infections is far from being easy.

*Résumé*

D'après l'auteur l'urétrite d'origine fongique est une affection assez répandue chez l'homme, et dans bien des cas d'urétrite non-gonococcique, un examen approprié peut révéler la présence de mycoses. Toutefois, l'atteinte mycosique du système génito-urinaire supérieur est très rare et, à côté du cas de Courry, ceci semble être le second décrit dans la littérature.

Le traitement de ce genre d'affection est loin d'être facile.

*Zusammenfassung*

Eine durch Pilze verursachte Urethritis stellt eine ziemlich bekannte Erkrankung des Mannes dar und es mag in vielen Fällen von nicht gonorrhöischer Urethritis durch gründliche Untersuchung eine mykotische Ursache gefunden werden. Die mykotische Infektion der oberen Urogenitalwege ist aber sehr selten und nach Courry Fall scheint dies die zweite in der Literatur beschriebene Prostatitis zu sein. Die Behandlung dieser Infektionen ist keineswegs einfach.

Division of Bacteriology U. S. Naval Medical Field Research Laboratory  
Camp Lejeune North Carolina

## Non Gonococcal Urethritis in the Camp Lejeune Area

Uréthrite non gonococcique de la région de Camp Lejeune  
Nicht gonorrhoeische Urethritis im Gebiet von Camp Lejeune

MAURICE C. SHEPARD

If one were to ask, Is non-gonococcal urethritis, as seen at Camp Lejeune North Carolina, different from non-gonococcal urethritis elsewhere in the world? my answer would be Probably not. Why then, should I be discussing the disease as seen at Camp Lejeune? The answer lies in the fact that although the *disease itself* is undoubtedly the same our *laboratory findings* in nongonococcal urethritis are different from those obtained by others who have studied this infection.

Clinically the cases of non-gonococcal urethritis (NGU) which we see are for the most part *early cases* in the more acute stages of the disease. We as others, see our share of chronic NGU, intercurrent NGU, reinfection NGU and persistent failures to a wide variety of therapeutic trials and errors. Our cases characteristically present symptoms of moderate mucopurulent urethral discharge accompanied by mild dysuria. Almost without exception, a history of sexual exposure (or exposures) from 2 to 4 weeks prior to onset of symptoms is admitted. Determination of approximate incubation period is complicated by the fact that frequently there have been several exposures. Almost all of the NGU patients we see are young, healthy, sexually active, robust U. S. Marines. These military men are subject to training exercises which carry them to various corners of the world. Their sexual exposures, therefore, are literally world wide in geographical distribution. Nevertheless, the clinical and laboratory findings on these men remain essentially the same in our experience.

Concerning specific therapy we have found the tetracycline group (oxytetracycline and tetracycline) to be the drug of choice. Our current treatment schedule consists of oral Terramycin or Achromycin, 500 mg. every six hours for nine days. Our cure rate is in the neighborhood of 85 % with a single course of treatment. With this schedule, we find that the urethral discharge *generally* ceases by the fourth treatment day. However withdrawal of the drug at this time, or on the fifth treatment day may be expected to result in a much higher percentage of treatment failures, in our experience.

To date we have studied over 650 patients with diagnoses of primary or recurrent non-gonococcal urethritis. *Trichomonas* infestation has been encountered in approximately 3 % of this group mainly in Negro Marines. Treatment of the latter infestations has been fairly satisfactory employing instillations of 1:3000 neutral acriflavine in saline on alternate days for five courses of treatment (PELOUZE).

What are the *laboratory* findings on these NGU patients before treatment? First, let us consider the patient himself, upon whom we perform two direct examinations: (1) a fresh wet mount microscopic examination of urethral discharge for detection of *Trichomonas* infestation. This examination is performed immediately at the side of the patient, using the low power followed by the high-dry objective. (2) paired epithelial scrapings are taken, employing a 3-inch stiff platinum wire inoculating loop. The scrapings are immediately fixed in methyl alcohol for 4 minutes, air dried, and taken to the laboratory for staining. One slide is stained 3 hours in 1:50 Giemsa stain, and the other is stained 3 hours in diluted azure-B eosin stain. By this procedure, we have been able to demonstrate intracytoplasmic inclusions in satisfactory preparations from a high proportion of NGU patients so examined, as we have previously reported (SHEPARD). These inclusions, for the most part, are characteristic for organisms belonging to the pleuropneumonia group. In addition, we frequently observe other morphological forms of tissue phase elements which we are convinced are tissue phase elements of pleuropneumonia like organisms. Among these are pleomorphic short or elongated forms, and annular (ring) and ear muff forms, as well as multipolar and developmental forms, including open triangles or tripolar structures.

In contrast to the usual *polymorphic* intracytoplasmic inclusions, we frequently observe inclusions of strictly *monomorphic* morphology resembling elementary bodies. These coccoid or coccobacillary forms occur mainly as single, discrete elements; however, paired elements are common and more rarely short chains of from 3 to 5 elements.

Even more striking, however, is the frequent observation of virus-like aggregates of elementary body like elements within the cytoplasm of epithelial cells from cases of nongonococcal urethritis, as well as large and small inclusions, virus type crescents and cystic inclusions.

I should like to emphasize that, in all of the virus-like intracytoplasmic inclusions we have observed, the elementary body like elements comprising these inclusions are consistent in morphology to those of T strain pleuropneumonia like organisms. Further, successfully propagated T-strain organisms from primary cultures of NGU exudates, when experimentally inoculated into tissue cell cultures (SHEPARD) yield *monomorphic* tissue-phase particles indistinguishable from the monomorphic, coccoid particles seen in stained epithelial scrapings from NGU patients. The picture in the experimentally infected cells is one of minute, discrete particles of uniform coccoid morphology and uniform size (330-350 millimicrons diameter).

The evidence just presented confirms the observations of earlier workers, namely, that intracytoplasmic inclusions can be demonstrated in epithelial cells scraped from the urethra of NGU patients. Further, it indicates that the *polymorphic* elements comprising the inclusions are characteristic in morphology, size and staining reaction to those of the pleuropneumonia group. In addition, however, the evidence suggests that the *monomorphic* inclusions, heretofore considered so characteristic of virus inclusions, may indeed not be due to virus at all, even on morphologic grounds alone.

So much for what we see in the NGU patient examined by direct methods. What do we find when we culture these patients? On selective and specialized culture media designed to isolate a variety of bacteria, the usual experience of ourselves and other investigators is the almost constant recovery of *Staphylococci*, diphtheroid organisms, *Streptococci* and other organisms both before and after treatment, whether the treatment be successful or unsuccessful.

With the exception of one organism, the groups to which I refer appear to represent the normal flora of the urethral mucosa. The exception is this observation is an organism designated *Haemophilus vaginalis* proposed by GARDNER AND DUKES (1955) and apparently capable of causing vaginitis in females and urethritis in male contacts. This organism and its L form has also been described by AMIZO AND JONES (1957). *Haemophilus vaginalis* has not been encountered (or has been missed) in cases of non-gonococcal urethritis at Camp Lejeune.

Cultures for the detection of pleuropneumonia-like organisms (all types) are routinely taken from NGU patients at the same time, and by the same manner as the epithelial scrapings for the detection of cytoplasmic inclusions. Material streaked out on culture plates represents material taken by deep epithelial scrapings, and is rich in freshly scraped epithelial cells from the mucous membrane. Culture studies for pleuropneumonia like organisms on over 650 NGU cases have yielded PPL organisms in primary culture in approximately 70%. However from these early cases of NGU we are recovering a *particular type* of PPL organism not previously described, which we have designated a T-strain (SHEPARD). This organism produces, in primary culture, an extremely minute PPLO colony quite unlike the classic type PPLO colony. My distinguished colleague from London, Dr. KLIENEBERGER, has stated that these do not exist and that they are products of misinterpretation. However in all fairness to Dr. KLIENEBERGER, it should be stated that if the *agar-fixation technique*, which she first proposed, and uses, is employed for the positive recognition of T-strain colonies in primary cultures, negative findings can be reliably predicted. The explanation for this statement is that T-strain PPL colonies are *embedded* colonies, and as such, elude detection by agar-fixation methods. The only reliable technique for examination and study of T-strain colonies is the wet-stained agar block method of DIEMER.

T colonies of pleuropneumonia-like organisms usually reach maturity in 48 hours in primary culture from cases of nongonococcal urethritis. One of their distinguishing characteristics is their extremely small size in comparison to the classic-type PPLO colony of comparable age on the same medium. The usual T colony is generally 10 microns plus or minus 4 microns in size, roughly circular irregular in outline, stains blue with DIEMER's stain, and grows downward into agar medium, producing an imbedded colony



The true identity of the T colony can only be established with certainty by examination under high magnification. Under such conditions, the characteristic features of T colonies can be easily recognized thus precluding the possibility of confusing T-strain colonies of pleuropneumonia-like organisms with bacterial microcolonies, cellular debris and artifacts. \*T colonies are frequently encountered in tremendous numbers in primary cultures from NGU patients. Although T colonies are often quite generally distributed along the areas of agar inoculation, it is perhaps more usual to find them in close association with deposited epithelial cells and neutrophilic leukocytes. Frequently *multiple* T colonies can be observed developing beneath a single epithelial cell, suggesting their origin from multiple foci of infection within the cytoplasm of the cell. Two additional T colony types are regularly observed in primary cultures and are believed to be culture variants or precursors of the more easily recognized T colony. These have been designated the TR (or ramifying) and the TC (cluster) colony forms (SHEPARD). The TR and TC colony forms have only been observed developing beneath deposited cellular material. Recent evidence, which I shall not discuss at this time, indicates that these structures are not artifacts.

I have shown you what we see in the NGU patient - both polymorphic and monomorphic intracytoplasmic inclusions in epithelial cells scraped from the mucosa of the anterior urethra. I have also shown you what we see in *primary cultures* in the laboratory from NGU patients - the highly characteristic T colonies of pleuropneumonia-like organisms. What are our findings on these NGU patients following successful treatment? Intracytoplasmic inclusions can no longer be demonstrated in scrapings, and post treatment cultures are uniformly negative for T-strain organisms. In instances of obvious treatment failure, epithelial scrapings continue to show inclusions and cultures remain positive for T-strain PPL organisms. In many cases, we have been able to predict failure to treatment on the basis of our laboratory findings, in the face of apparent clinical cure and complete remission of symptoms. It must be admitted that follow up of our cases is poor due to the transient nature of our patients. For our purposes, however this is not of too great im-

portance, since we are primarily interested in the *etiology* and control of the disease.

In summary I have attempted in this brief time, to show you the picture of nongonococcal urethritis in young men, as we see the disease at Camp Lejeune. But more important, I have attempted to show you in what manner our laboratory findings *differ* from those of others working on non-gonococcal urethritis that, although pleuropneumonia-like organisms can be recovered from NGU patients, we are recovering a particular *type* of PPL organism (which we have designated a T-strain) which appears to be closely associated with the disease in approximately 70% of the cases so far studied. We feel that the T-strain pleuropneumonia-like organism may have definite etiologic implication in one form of non-gonococcal urethritis. The evidence so far accumulated offers no *proof* of etiology however and a great deal remains to be done.

### Summary

Non-gonococcal urethritis, as seen at Camp Lejeune, North Carolina, has been described. From over 650 cases of the disease so far studied, a particular type of pleuropneumonia-like organism has been recovered in primary culture from approximately 70%. The organism was designated T-strain pleuropneumonia-like organism. T-strain PPL organism may have definite etiological implication in one form of non-gonococcal urethritis.

### Résumé

L'auteur tente en un temps limité de décrire l'urétrite non gonococcique chez l'homme jeune telle qu'il l'a observée au Camp Lejeune. Le plus important est, qu'il tente de montrer en quoi ses résultats de laboratoire *diffèrent* de ceux des autres auteurs travaillant sur l'urétrite non gonococcique; il montre, que les PPLO (pleuropneumonia-like organismes) peuvent être trouvés chez les malades atteints d'urétrite non gonococcique, et qu'il isolé un *type* particulier de PPLO (qu'il nomme souche T) semblant être étroitement lié à la maladie, dans 70% des cas étudiés jusqu'alors. Il pense que cette souche T de PPLO peut avoir un rôle étiologique défini dans une forme d'urétrite non gonococcique. Jusqu'à présent toutefois il n'a pas pu établir cette preuve étiologique et beaucoup de travail reste à faire.

### Zusammenfassung

Auf Grund von Beobachtungen, die der Autor in Camp Lejeune, North Carolina (USA) gemacht hat, entwirft er ein Bild der nicht gonorrhoeischen Urethritis bei jungen Männern. Das Hauptgewicht liegt auf den Resultaten seiner Laborarbeit, die sich von denen anderer Forscher unterscheiden. Während pleuropneumonia-ähnliche Erreger von nicht gonorrhoeischen Urethritis-Fällen gewonnen wurden, entdeckte man einen speziellen Typ von pleuropneumonia-ähnlichen Erregern (die der Autor als T-Stamm bezeichnet) welche in etwa 70% der bisher untersuchten Fälle mit der Erkrankung eng zusammenhängend scheinen. Es wird angenommen, daß dieser Erreger für eine bestimmte Form der nicht gonorrhoeischen Urethritis eine ätiologische Bedeutung hat, doch ist es bisher nicht gelungen, für diese Annahme Beweise zu erbringen.

Medical Research Council Working Party on N. G. U. Whitechapel Clinic, London Hospital, England

## The Relationship Between Relapsing Non-Gonococcal Urethritis in the Male and Urethral Stricture\*

Rapport entre l'urétrite non gonococcique récidivante chez l'homme et le rétrécissement urétral

Die Beziehung zwischen rückfälliger nicht gonorrhoeischer Urethritis beim Mann und Urethral-Striktur

JOHN A. H. HANCOCK

The purpose of this paper is to present some observations on the relationship between relapsing non-gonococcal urethritis in the male and stricture of the urethra, as seen in a large venereal disease clinic in which urethroscopy is practised as one of the routine tests of cure.

### *The Case Material*

The majority of the patients attending the Whitechapel Clinic of the London Hospital are British by birth, but in the last 10 years two racial groups, the British West Indians and the Maltese, have become established in the area. Most members of both these groups are reluctant to attend only for examination once their symptoms are relieved, and to these must be added a number of seamen of many different nationalities who can seldom attend for tests of cure in any part of the world.

The period under survey runs from 1st, October 1933 to 30th, September 1938. The case records were sampled by taking in sequence from each quarter of the year the first fifty new patients who attended suffering from non-gonococcal urethritis. Certain records were later rejected because of diagnostic and clerical errors and, in a few instances, when it was proved that the patient had attended twice during this period under different names.

Data from the records of 575 patients are presented. 403 patients suffered from non-gonococcal urethritis only 172 patients while under observation for non-gonococcal urethritis contracted one or more attacks of gonorrhoea.

The age distribution of these 575 patients is shown in fig. 1. The youngest was aged 16, the eldest 72. 396 (69%) fell into the age group III 35 years.

This work was carried out under the aegis of the Medical Research Council Working Party on Non-Specific Urethritis, with the aid of a grant from the United States Public Health Service.

In fig. 2 the numbers and the types of infections for which treatment was given at the Whitechapel Clinic, are related to the numbers of the individuals forming the three major racial groups. It will be seen that 518 British patients suffered 533 attacks of non-gonococcal urethritis, and 137 attacks of gonorrhoea; virtually the same number of attacks of gonorrhoea were contracted by 89 British West Indians. The ratio of the number of patients to attacks of non-gonococcal urethritis is much the same in both groups, approximately 3.5.

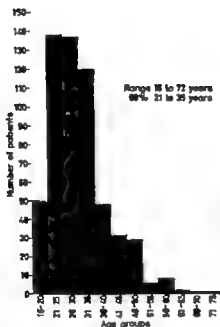


Fig. 1 Age distribution of 573 patients suffering from non-gonococcal urethritis.

Fig. 1 Répartition par groupes d'âge de 573 cas d'urétrite non gonococcique

Abb. 1 Altersverteilung von 573 Patienten mit nicht gonorrhöischer Urethritis.

The number of infections per individual was counted up to September 30, 1958, to the date of discharge or default, or to the date of the last urethroscopy in those in whom findings at urethroscopy were normal.

It is aimed, as the standard practice, to perform urethroscopy and the passage of curved metal sound on every patient at about the second to the fourth week after the cessation of the urethral discharge. Needless to say this ideal is never realised. However, urethroscopy was performed on at least one occasion on 278 out of 573 patients. (48%) During this period no effort was made to increase the numbers of those undergoing tests of cure.

An attempt was made to classify the behaviour of the patients' infections as follows:

1. Reinfection was defined as the development of non-gonococcal urethral discharge more than two months after the successful treatment of a previous infection and following fresh sexual exposure. The same criteria for reinfection were applied

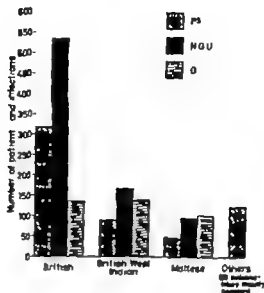


Fig. 2. Racial distribution of patients and the numbers and types of infections.

Fig. 2. Répartition raciale des patients et des nombres et des types d'infections.

Abb. 2. Rassenverteilung der Patienten sowie Zahlen und Typen der Infektionen.

to those cases in which the second or subsequent attack of non-gonococcal urethritis followed a gonococcal infection.

2. A patient was considered to have had an unsatisfactory response to treatment *K*, in the absence of sexual re-exposure, his discharge made either no response or only partial response to one or more courses of treatment generally considered effective or if the discharge recurred within two months of apparent cure. For the sake of brevity any one of these three courses as outlined is hereafter termed a "relapse".

3. Cases of doubt, and those in whom an opinion given at the time differed from retrospective judgement, were classed as "relapse/reinfection". Patients under observation for non-gonococcal urethritis who repeatedly contracted gonorrhoea, and after each attack developed non-gonococcal urethritis, were also classed in this group.

118 patients defaulted before they could be assessed, the largest group being seamen or transport drivers making only one attendance.

The response to treatment of those remaining and the numbers in each group who were examined with the urethroscope are detailed in table I.

Table I

"Cure"	237	Urethroscope performed on	146 (62%)
Relapse	76		44 (58%)
Reinfection	95		31 (34%)
Relapse/reinfection	49		35 (71%)
Total	457		276

Includes 24 participating in therapeutic trials who were "treatment failures" and who later responded to other therapy.

### Results

A total of 28 abnormalities of the urethra was found. The nature of these and their relation to the response to treatment of the presenting non-gonococcal urethritis are detailed in table II.

Developmental disorders which did not result in stricture of the urethra are excluded.

Table II  
Urethral Abnormalities Related to Response to Treatment

"Cured"		"Relapse"		"Relapse/Reinfection"		Total
Urethral Stricture	6	Urethral Stricture	5	Urethral Stricture	2	13
Mucosal Stenosis	0	Mucosal Stenosis	4	Mucosal Stenosis	1	5
Soft Infiltration	2	Soft Infiltration	1	Soft Infiltration	0	3
Lithitis	3	Lithitis	1	Lithitis	3	7
Total	11	Total	11	Total	6	28

Lithitis also present.

Thirteen of the 276 patients on whom urethroscopy was performed were found to have a urethral stricture - an incidence of 4.7%. Seven patients with urethral stricture and five with mucosal stenosis fell into the relapse or "relapse/reinfection" groups. The total of the patients in these groups was 125 of whom 79 were examined with instruments (urethroscopy following dilatation with straight sounds in those with mucosal stenosis). 15% of the patients so examined were found to have abnormalities of the urethra which appeared to influence the course of their urethritis, and with the exception of a patient with balanitis xerotica obliterans, their liability to recurrent attacks of urethritis ceased after adequate dilatation. Symptoms due to urethral narrowing were described by only one patient, and recognised after dilatation by two others.

In the "cured" group, soft infiltration was found in one case and lithitis in three as symptomless complications of a first attack of non-gonococcal urethritis. None of the patients admitted to a previous history of urethral discharge.

In all other patients with urethral abnormalities, evidence was obtained of previous attacks of gonococcal or non-gonococcal urethritis occurring before the patients came under observation. Of these patients, six with urethral stricture responded to antibiotics and would have been discharged as fit had they not undergone routine tests of cure. Expressed as a proportion of those in the "cured" group on whom urethroscopy was performed, symp-

tomless stricture without influence on the course of the infection was found in 4.1%

The ages of the 28 patients ranged between 19 and 36 years, and 64% were aged between 26 and 40 years. The patients in this group are therefore only slightly older than those in the non-gonococcal urethritis series as a whole. However only 13 patients in this group were white, and 15 were coloured, giving a ratio of 3.5 : 4 compared with 3.5 : 1 for the whole series.

The literature contains only one report of a series similar to this in material, method of examination, and time of survey. DUNLOP (1959) reported his findings at urethroscopy in a group of 1244 patients, 40% of whom were examined with instruments. His patients differed in certain respects from those attending the Whitechapel Clinic though the ratio of white patients to coloured patients was 3.4 : 1. The incidence of urethral stricture in patients presenting with non-gonococcal genital infection was 4.6%.

To place the findings at urethroscopy in perspective they are compared in table III with other findings which may have acted as causes of relapse in all the remaining cases in the relapse and "relapse/reinfection" groups.

Table III  
Findings in 125 cases of "Relapse" and "Relapse/Reinfection" NGU

A Urethral Abnormalities	B Only Chronic Prostatitis Found	C Reiter's Disease	D Urinary Tract Disorders	E Investigation Inconclusive
Urethral Stricture 7	46	10	Renal Calculus 1	39
Meatal Stenosis 5	Includes 4 with		Haematuria, cause unknown 1	Includes 3 with
Soft Infiltration 1	Trichomonas vaginalis		TB Pyelonephritis Proven 2	Trichomonas vaginalis
Lithiasis 4	Urethritis		Presumed 1	Urethritis
Symptoms of Stricture and poor stream. Defaulted before tests of cure 1	Tv found in prostatic fluid in 1		Pyelonephritis 1	24 defaulted tests of cure
Totals 18	46	10	Chronic Cystitis various causes 11	39

A total of 21 patients in groups B, C and D were not examined with instruments.

### *The Relationship with Trichomonas Vaginalis*

In a different study (unpublished) of 66 patients suffering from urethral stricture, it had previously been noted that *Trichomonas vaginalis* was present in either the urethral discharge or the centrifuged deposit of the urine in 27%. It had not been possible to calculate the number of patients from whom these cases had been derived because many had been referred from outside sources. However in the present study knowledge of the size of the whole group and the fact that urethroscopy was not performed selectively has made it possible to determine whether such a relationship between urethral stricture and *Trichomonas vaginalis* could have occurred by chance.

In 17 of the 18 cases with either stricture or meatal stenosis (table II) wet films of the urethral discharge were examined for the presence of *Trichomonas vaginalis* and positive results were obtained in 3 (18%). Of the remaining 258 patients on whom urethroscopy was performed, the examination for the presence of *Trichomonas vaginalis* was omitted in 1 and positive results were obtained in 9 (3.5 %). These differing rates of incidence are not significant.

This possible relationship was then explored from the standpoint of the incidence of stricture in cases of *Trichomonas vaginalis* urethritis. Working under research conditions in the Whitechapel Clinic, employing wet film examination together with culture in the Femberg Whittington medium, WHITTINGTON (1957) showed that out of 326 males suffering from non-gonococcal urethritis, *Trichomonas vaginalis* was found in 50 (15.3%). A review was made of the records of these fifty patients together with those of 28 others in whom *Trichomonas vaginalis* was found by the same methods. 32 of these were available for urethroscopy and of these 13 (40.6%) were found to have a lesion diminishing the calibre of the urethra. The significance of this finding has not been calculated as there is reason to believe that those examined with instruments were not representative of the whole group in other respects.

### *The Possible Harmful Effects of the Passage of Instruments*

*Early Effects.* It was formerly the practice to examine all patients for the presence of urethral discharge or pyuria one week after the passage of instruments, in case a recrudescence of infection



had resulted. With the experience of several thousand negative results this practice was given up in 1956.

*Late Effects* 63 patients in this series (excluding those in table II) were twice examined with the urethroscope and curved sound, 11 were examined three times, 4 four times and 3 five times. The intervals between the first and last examinations varied between two months and three years, being less than one year in 34. Judging the effects of the earlier examinations by the findings in the last, in no case was there evidence of damage to the urethra. In addition, an examination was made of 20 records (taken in sequence from the files) of patients who had twice been examined with instruments at intervals of between 4 and 12 years. In none of these was there evidence of damage to the urethra.

### Summary

A review was made of the case records of 575 patients suffering from non-gonococcal urethritis. Urethroscopy as one of the routine tests of cure was carried out in 276 patients. 4.7% of these patients were found to have urethral stricture.

Had urethroscopy been performed only in those patients with symptoms of stricture twelve of the thirteen cases of stricture would have remained undiscovered.

It was considered, on the grounds of improvement after dilatation, that in a group of patients failing to respond to treatment, stricture was the cause in 15%.

The relationship between *Trichomonas vaginalis* and conditions causing narrowing of the urethra is explored.

No evidence was found to show that the passage of instruments as a routine test of cure is a harmful procedure.

It seems justifiable to conclude that urethroscopy is still an important procedure in the management of non-gonococcal urethritis.

### Résumé

Les observations portant sur 575 malades atteints d'urétrite non gonococcique sont passées en revue. Chez 276 de ces malades l'urétroscopie fut faite en tant qu'examen de routine de la guérison. Une proportion de 4.7% de ces malades présentaient un rétrécissement urétral. Si l'urétroscopie avait été faite chez les malades présentant des symptômes de rétrécissement celui-ci serait passé inaperçu chez 12 des 13 cas.

On constata sur la base de l'amélioration après dilatation, que dans un groupe de malades ayant résisté au traitement, le rétrécissement en était la cause dans 15% des cas.

La relation entre le *Trichomonas vaginalis* et les circonstances provoquant le rétrécissement de l'urètre est également étudiée dans ce travail.

Il ne fut pas prouvé que l'introduction d'instruments en tant qu'examen de routine de la guérison soit dangereuse.

On est au contraire en droit de penser que l'urétroscopie est encore une technique de valeur au cours du traitement de l'urétrite non-gonococcique.

### *Zusammenfassung*

Es wird eine Übersicht über Krankengeschichten von 575 Patienten mit nicht gonorrhöischer Urethritis gegeben. Urethroskopie wurde als eine der Routine-Untersuchungen bei der Behandlung in 276 Patienten durchgeführt. 47% dieser Patienten hatten eine Urethrastricture.

Wäre die Urethroskopie nur bei den Patienten durchgeführt worden, die Symptome einer Stricture zeigten, so wären 12 von den 13 Stricturefällen nicht entdeckt worden.

Es wurde auf Grund der Besserung nach Dilatation angenommen, daß bei einer Gruppe von Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprachen, in 15% eine Stricture die Ursache dafür war. Die Beziehung zwischen *Trichomonas vaginalis* und Verlödnissen, die zu einer Einengung der Urethra führen, wird erklärt.

Es ergab sich kein Hinweis dafür, daß die Einbringung von Instrumenten als Routinetest der Behandlung ein schädliches Vorgehen darstellt.

Es scheint im Gegenteil erwiesen, daß die Urethroskopie weiterhin eine wichtige Untersuchungsmethode bei der Behandlung der nicht gonorrhöischen Urethritis ist.

From the Dermatology Clinic and Polyclinic, University of Munich, Germany  
(Director: Prof. Dr. A. MARCHAND)

## **The Influence of Bacteria, PPLO, Cysticetes and Trichomonas in the Genital Tract on Non Gonococcal Urethritis**

*L'influence des bactéries, des PPLO, des cysticètes et de trichomonas dans  
l'appareil génital sur l'urétrite non gonococcique*

*Der Einfluß von Bakterien, PPLO, Cysticetes-Organismen und  
Trichomonaden des Genital-Traktes auf die nicht gonorrhoeische Urethritis*

H. RÖCKL AND TH. NAEEMANN

Contrary to gonorrhea, the number of cases showing non gonococcal inflammation of the male urethra had considerably increased during early post-war years in Munich, but went remarkably down during the last years (fig 1). In 1952, 1953 and 1954 the number amounted to an annual average of 120 cases treated for non-gonococcal urethritis at the Munich University Clinic of Dermatology whereas from 1955 to 1958 an approximate average of only 70 cases had been under treatment. We do not know however to which fact this decrease of frequency can be attributed.

Non-gonococcal urethritis does certainly not have a clearly determinable etiology. The symptomatic diagnosis of urethral secretion of varying intensity covers quite a series of causes of primary secondary systemic or local nature, the determination and differentiation of which is often very difficult.

The experiences made by us during the last years concerning the therapy of urethral disease have demonstrated that antibiotics no matter which, did not lead to the effect desired. In our mind, this failure is due to the fact that too little consideration had been given to the various possible causes of the disease and that it had been considered as an exclusively bacterial infection.

Table I

The following forms of non-gonococcal urethritis, partly of primary partly of secondary nature, are discerned.

A. Primary non-gonococcal urethritis.

1. Traumatic urethritis (also known as post-gonorrheal urethritis)
2. Infectious urethritis
  - a) Bacteria/Bacilli.
  - b) Fungi/Yeast.
  - c) Pleuropneumonia-like Organisms (P.F.O.).
  - d) Trichomonas.
3. Allergic urethritis.
4. Reiter's disease.

B. Secondary non-gonococcal urethritis.

1. Urethritis occurring in combination with other diseases of the urethra (papilloma, herpes simplex, varicos of the urethra)
2. Urethritis in combination with prostatitis.

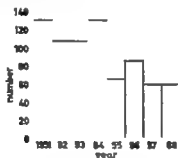


Fig. 1. Number of patients with non-gonococcal urethritis from 1951 to 1958 (total number 632).

Fig. 1. Nombre de cas d'urétrite non gonococciques de 1951 à 1958 (au total 632).

Abb. 1. Zahl der Patienten mit nicht gonorrhoeischer Urethritis von 1951-1958 (insgesamt 632).

### 1. Bacteria

The urethral secretion of 115 healthy persons and 652 patients with non-gonococcal urethritis has been examined by microscopic and cultural means to draw a parallel between the bacterial flora of a normal urethra and that of an urethra infected with non-gonococcal urethritis (table II).

There were no bacterial findings in 2.6% of the healthy persons, and in 5.1% of the diseased persons. No difference in the frequency of *Micrococcus pyogenes* var. *albus* and only a slight difference in frequency of *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* had been observed in both groups. It is a remarkable fact that hemolyzing streptococci could be cultivated also from the healthy

Table II

Bacterial flora of the male urethra in 115 healthy persons and 632 patients with non-gonococcal urethritis.

	Total	No bacterial growth %	M. albus %	M. aureus %	Streptococcus			Enterococcus %
					$\beta$ -hemolytic %	Non-hemolytic %	$\alpha$ -hemolytic %	
healthy persons 1952	115	2,6	40	39	8	7	5	—
patients 1952-1958	632	3,1	36	57	4,4	12	13	2,0
	Total	O. tetragenus %	Neisseria %	E. coli %	Prot. vulg. %	Ps. aeruginosa %	Gram + short rods %	Tubercle bacilli %
healthy persons 1952	115	2	1	—	10	—	41	—
patients 1952-1958	632	1,7	0,7	6	1	0,6	48	8

urethra, even without the presence of subjective or objective inflammation. There was a significant difference in frequency of nonhemolyzing streptococcus viridans and particularly of enterococcus. Sarcinae gram-negative diplococci Proteus vulgaris, and the very frequently cultivable gram-positive rods, which formerly were believed to justify the term "rod type" urethritis but more likely are smegmatic bacteria and probably do not have any significance with regard to the genesis of non-gonococcal urethritis. We have never succeeded in cultivating E. coli and Pseudomonas pyocyanea in the healthy urethra. Their occurrence, especially in pure culture, in cases of non-gonococcal urethritis is therefore likely to be of particular importance.

Our bacterial studies have demonstrated that some bacteria occur with constant frequency in healthy as well as in ill persons. We therefore believe that an exclusively bacterial non-gonococcal urethritis cannot be considered but in cases where pure cultures of micrococcus pyogenes var aureus perhaps of streptococci, enterococci, E. coli and Pseudomonas pyocyanea are encountered or otherwise, if bacteria, normally not occurring in the urethra, can be cultivated from the secretion. Dissociated staphylococci or gram positive rods do not necessarily prove the presence of a causative infection. We do however, not completely deny that bacteria may be able to produce non-gonococcal urethritis, we only want to state that a bacterial genesis of this disease does not play such an important part as usually has been ascribed to it.

## 2 *Plasmodium-like Organisms (PPLO)*

There has not yet been found a satisfactory answer to the problem largely discussed during the past years, whether non-gonococcal urethritis might be caused by PPLO. There are many conflicting opinions on the subject. Some authors generally deny any pathogenicity of PPLO, others attribute to them an obligatory pathogenic effect, and another group of authors holds the opinion, that PPLO and possibly only certain strains of PPLO might be able under certain conditions, to provoke catarrhal inflammation of the genital tract.

We studied a total of 443 patients, among them 277 men, 129 women, and 37 children in order to investigate the presence of PPLO in the genitourinary tract. For the cultivation of the organisms serum agar plates were used. Investigations were carried out on 115 healthy men without urethritis and 162 patients suffering from diseases of the genitourinary tract. The percentage difference of positive PPLO determinations between healthy men and those with non-gonococcal urethritis is not significant (tab. III)

Table III

Number of positive PPLO-cultures in healthy men and in patients with urethritis and prostatic

Number of men	Disease	Positive PPLO-cultures in total of	PPLO determinations in %
115	healthy (without urethritis)	22	19.1
120	non-gonococcal urethritis	32	27
20	chronic prostatitis	3	15
22	gonorrhea	1	4.5

In women PPLO can be isolated much more frequently from the genitourinary tract than in men (table IV)

Table IV

Number of positive PPLO-cultures in healthy women and in female patients with gonorrhea

Number of women	Disease	Positive PPLO-cultures in total of	PPLO determinations in %
117	healthy	73	62
12	gonorrhea	9	75

In 73 (62%) out of 117 'healthy' women PPLO were found in the cervical secretion. 9 out of 22 female patients with gonorrhea had PPLO in the cervical secretion and among a total of 31 prostitutes examined, 23 (74%) were found to have PPLO in the cervical secretion.

Even among 31 children not having diseases of the genitourinary tract (urethra and vagina) PPLO were found in 4 cases and among 6 girls having vulvovaginitis PPLO could be found in one case (tab. V)

These clinical studies yielded the following results

5 cases of non-gonococcal urethritis were observed in a group of men, from whom neither bacteria nor PPLO could be isolated. In another case of urethritis, without any bacteria present, a great number of PPLO were found. In 6 men also PPLO could be demonstrated apart from trichomonas.

Table V

Number of positive PPLO-cultures in healthy children and in children with non-gonococcal vulvovaginitis

Number of children (boys and girls)	Disease	Positive PPLO-cultures as result of	PPLO demonstrated in %
31	healthy	4	12.9
6 (girls)	non-gonococcal vulvovaginitis	1	17

From 31 prostitutes examined 76% had PPLO as well as trichomonas. 16.2% of the 117 women under study showed the simultaneous presence of PPLO and trichomonas in the cervical and vaginal secretion. In 4 female patients the presence of PPLO trichomonas and gonococci could be observed. The relatively frequent occurrence of PPLO in the female genitourinary tract seems to indicate that these organisms are probably harmless saprophytes that may be classified among the "regular" flora of the genitourinary tract of humans.

This opinion seems to be corroborated by the fact that PPLO without causing any symptoms, occur in the healthy urethra of the male and that these organisms could be found even in the urethra or the vagina of 4 healthy children under 10 years of age.

Another fact indicating that PPLO are probably harmless saprophytes of the genitourinary tract, was found out by the therapeutic measures applied by us. In one case of non-gonococcal

urethritis, in which no bacteria but many PPLO were found, orally given tetracycline did perfectly remove the PPLO but could not suppress the urethritic symptoms. Following peroral administration of tetracycline temporary improvement has been obtained in a group of patients having PPLO and bacteria in the urethral secretion. After some days, however urethral discharge occurred anew with equal intensity but this time without a positive PPLO determination.

The high rate of PPLO findings occurring in prostitutes suggests that social and sexual-sanitary conditions may play a part in the acquisition of PPLO. The risk of infection is likely to be increased by frequently changing sexual intercourse.

We have attempted above to give an answer to the question of pathogenicity of PPLO from the clinical-bacteriological standpoint and have found out that genitourinary PPLO in humans probably do not exert any pathogenic activity.

In the second place we tried to find out whether the pathogenicity of PPLO can be explained by their morphological properties, their growth conditions on culture media, their conditions of multiplication in animals or otherwise by their antigenic properties.

Morphologically and microbiologically the PPLO strains isolated by us, corresponded perfectly to those which had been isolated from humans by many other investigators. The majority of the organisms grown by us showed diameters ranging between 200 and 500 m $\mu$ , and only a few were smaller or considerably larger. Following the exposure to the vapors of heavy metals under an angle of 15° the smaller organisms with a diameter up to 350 m $\mu$  showed a snowball-like structure. A good survey of the structure of PPLO colonies is furnished by electron microscope photographs of ultra-thin sections which may be prepared from the serum agar culture media following osmium fixation and embedding in methacrylate by means of the ultramicrotome.

It is known that organisms showing a similar or equal structural principle may be extremely pathogenic for certain animals.

In order to study the host spectrum of the PPLO strains isolated from humans, we inoculated not only white mice and other rodents, but also egg cultures by means of the chorionallantoic technique. Following inoculation of the PPLO into the chorionallantoic membrane (CAM) only about 45% of the inoculated eggs showed a demonstrable multiplication of organisms, and a



more pronounced growth was observed only in 13%. Conditions of multiplication of the PPLO in the CAM could, however be considerably improved, when PPLO and ectromelia virus were simultaneously inoculated.

In these cases growth of egg cultures could be observed in 36% and a more pronounced growth in 77%. The growth promotion of PPLO in the incubated egg is however not a specific property of the ectromelia virus. The same effect may be produced also by viruses of the pox group, e.g. variola vaccine, neurovaccine and rabbit myxoma virus. The increase in the multiplication rate of PPLO by a symbiosis-like process is rather contradictory to the acceptance of a stronger primary virulence of the organisms.

In a number of men and women, in whom we could demonstrate PPLO we performed complement fixation-reactions with the blood serum and a PPLO-antigen. Up to now we have not found any clue to the development of specific antibodies. Summarizing the results of our clinical and therapeutic studies, we can say that there is very much in support of the opinion tending to consider PPLO as harmless saprophytes of the human genito-urinary tract. It is at any rate a very interesting fact that PPLO are among those microorganisms which can be harbored by humans without causing any pathogenic effect whereas they are likely to produce serious diseases in animals.

### 3 *Cysticetes*

Non-gonococcal urethritis in rare cases may be produced by the virus of inclusion conjunctivitis, which is known as para trachoma virus (*Chlamydozoon oculogenitale*). This virus belongs to the so-called large vesicular viruses (*cysticetes* or *chlamydozoonaceae* [*chlamydozoans*]) and is related to the microorganisms of the Rickettsial group. There is no doubt that the inclusion blenor rhea (inclusion conjunctivitis, cervicitis, urethritis, swimming pool [epidemic] conjunctivitis, ophthalmia neonatorum) represents a venereal disease, at least as far as the mode of infection effective in the male and in the new-born is concerned. The virus is demonstrable in cervical smear preparations of mothers, whose new-born children are infected with inclusion blenor rhea.

Large basophilic cytoplasmic inclusion organisms having a strong resemblance with the trachomatous inclusion bodies, are

encountered in the urethral epithelium. In general the inclusion urethritis of the male takes a chronic course, lasting in most cases for several months. Paratrachoma is primarily an infection of the female genital tract. From there, following sexual intercourse the causative microorganism gets into the male urethra on the one hand, and is transmitted to the conjunctiva of the new born during passage through the maternal genital tract on the other

#### 4 Trichomonas

There is no doubt nowadays that there is a specific inflammation of both the male and female genitourinary tract, which is produced by *Trichomonas urogenitalis* and that those protozoic organisms exert an obligatory pathogenic effect in the human genitourinary tract. Trichomonal urethritis is not rarely observed in the male and there is no doubt that sexual intercourse plays a decisive part in the transmission of the causative microorganisms.

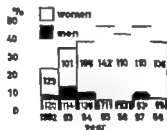


Fig 2. Percentage of trichomoniasis in male and female patients from 1952 to 1958

Fig 2. Pourcentage de trichomonose chez les patients masculins et féminins de 1952 à 1958.

Abb. 2. Prozentsatz der Trichomonadenkrankung bei männlichen und weiblichen Patienten von 1952-1958.

Since 1952 we have been able to demonstrate *Trichomonas urogenitalis* in the secretion to an average of 8% among all 652 cases of non-gonococcal urethritis examined. Fig 2 shows the quota of positive cases falling to each year

In 1953 the highest quota amounting to 13 % and in 1956 the lowest with 4.5 % was registered. Furthermore from fig 2 the striking percentage of trichomonal infection in women can be seen. This infection has mostly been observed in women that have been examined for an acute or chronic fluor or gonorrhea. The striking difference in the rate of infections between men and women seems

to suggest that the urethra of the male does not offer favorable living conditions for the formation of colonies and the multiplication of *Trichomonas urogenitalis*. Contrary to gonorrhea not every contact with a woman infected with trichomonas provokes an infection of the male urethra. A great importance must be ascribed to the urine flow which constantly purifies the urethral tract in a mechanical way at least in the initial state as long as no massive multiplication of trichomonas has occurred in the mucosal wrinkles not contacted by the urine flow

### Summary

1 The male non-gonococcal urethritis *produced exclusively by bacterial microorganisms*, does not occur with such frequency as has been generally supposed formerly. The presence of bacteria in the secretion does not unconditionally prove their obligatory pathogenic activity considering that also in the majority of healthy males various bacterial organisms are found, differing in number from one case to another.

2 PFLÖ occurring in the human genitourinary tract, may in our opinion be considered as harmless saprophytes.

3 Cysticetes are very rarely encountered in the genitourinary tract, but apparently are of an obligatory pathogenic nature.

4 Trichomonas are obligatory pathogenic as soon as they have settled and multiplied in the male urethra.

### Résumé

1 L'urétrite non-gonococcique de l'homme d'origine strictement bactérienne est pas aussi fréquente qu'on le pensait généralement autrefois. La présence de bactéries dans les sécrétions n'implique pas forcément leur activité pathogène, si l'on considère que chez la majorité des hommes sains divers organismes bactériens sont présents, en nombre d'ailleurs différent d'un cas à l'autre.

2 Les PFLÖ du système génito-urinaire peuvent à notre avis être considérés comme des saprophytes inoffensifs.

3 Les cysticètes sont très rarement observés dans le système génito-urinaire, mais, semble-t-il, sont de nature obligatoirement pathogène.

4 Le trichomonas est un pathogène obligatoire dès qu'il est installé et se multiplie dans l'urètre mâle.

### Zusammenfassung

Die männliche nicht gonorrhoeische Urethritis, ausschließlich von bakteriellen Mikroorganismen hervorgerufen, tritt nicht mit der Häufigkeit auf, wie früher allgemein angenommen wurde. Die Anwesenheit von Bakterien im Sekret bedeutet nicht unbedingt ihre obligate pathogene Aktivität. Es werden nämlich auch bei der Mehrzahl gesunder Männer verschiedene Bakterien gefunden, unterschiedlich nach Zahl von einem Fall zum anderen.

2 PFLÖ die im menschlichen Urogenitaltrakt auftreten, können nach unserer Meinung als harmlose Saprophyten angesehen werden.

3 Cysticeten werden sehr selten im Urogenitaltrakt angetroffen, sind aber scheinend von obligat pathogener Natur.

4 Trichomonaden sind obligat pathogen, sobald sie sich in der männlichen Harnröhre einfinden und vermehren.

Guy's Hospital, London, England

## Aetiology of Non-Specific Urethritis

### Further Observations on Pleuropneumonia Infection in the Lower Genito-Urinary Tracts of Men and Women

L'étiologie de l'urétrite non spécifique. L'infection pleuro-pneumonal du tractus génito-urinaire inférieur de l'homme et de la femme

Die Ätiologie der nicht spezifischen Urethritis. Weitere Beobachtungen über die Pleuropneumonia-Infektion im unteren Urogenitaltrakt des Mannes und der Frau

A. S. GRIMBLE

The following remarks are based on a study of 608 patients of which 134 were found to harbour the PPLO in their lower genito-urinary tracts.

Excellent papers on the subject have been published NICOL AND EDWARD 1953 FREUNDT 1956 KLEINBERGER, 1959 and by SHEPARD 1957 and 1959

Published work on inclusion urethritis of recent origin is more scarce and includes that of JOHNSTON AND WILLIAMS, 1945 and 1946 WILLCOX AND FINDLAY 1953 and SIBOUTET 1955

The frequency with which the PPLO is found in the lower genito-urinary tract of men and women can be seen from the following tables, and the present findings agree closely with those of other workers.

Table I  
Frequency of PPLO in the urethra of men (figures in percentages)

	NSU	Go	controls
Kleinberger	26	48	2
Edward	26	11	15
Freundt	30-50	34	54
(Guy's series)	23	17	11

The position in men appears to be that the PPLO occurs in rather less than a third of cases of NSU. It occurs more frequently

than in cases of inflammation due to infection with the gonococcus, and according to several workers more frequently than in controls. The subject of controls in this context is troublesome and one has not time to discuss it here. Our controls were patients without signs of urethritis, although some may have had symptoms. The figure for these you will notice agrees with that for Edward's random selected group of London policemen.

Table II

Frequency of PPLO in the genital tract of women (figures in percentages)

	servicilis- vaginitis	Gc	gynaec. controls	
Kleinberger	50-80 circa	90 circa	20	0
Edward	49-82	90	—	22
(Guy's series)	61	74	6	0

Note. Trichomonas was absent from the gynaecological patients who did not harbour the PPLO

The next table demonstrated the position with respect to women. The figures from KLEINBERGER's paper cannot accurately be transposed, but nevertheless there is again a fairly uniform picture. The PPLO appears to be commoner in the lower genito-urinary tract of these women than is the trichomonas. It is very uncommon in our experience to find the PPLO in a normally healthy person. One such was a young girl who had been living with a very charming Frenchman for three months and whose symptoms were chiefly those of anxiety. The PPLO soon disappeared from the genital tract after the young lady completed her finishing school training in Paris. This case was an exception. As will be noted from the table the PPLO was not found in controls, who were women in the gynaecological wards of middle age and above. The same group of patients appears under "gynaec. patients" in the table to show what happens when the women under thirty years of age in the gynaecological ward are included amongst them.

Table III

Results in 101 consecutive women patients in the department (Guy's

		PPLO accompanied by PPLO (figures in %) TV (figures in %)	
PPLO	in 61 patients	—	30
trichomonas	in 30 patients	74	—
monilia	in 3 patients	—	—
gonorrhoea	in 19 patients	74	37

Table III demonstrates how certain organisms were distributed in a hundred consecutive women patients.

The sera from patients were tested by complement fixation technique for antibodies to the PPLO. Except in the cases of certain women and a very few men titres in the positive tests were extremely low. Furthermore they did not relate very closely to the immediate clinical state of the patient.

Of 376 tests on individual patients 64 were positive, or just under 20%. In 10 men with NSU 12.3% were positive as compared with a random male patient rate of 11.6%. In 58 consecutive women 27.6% were positive as compared with 12.5% in the gynaecological patients.

Table IV

Comparison of PPLO culture and PPLO complement fixation test results in 26 women attending the department : Guy's (bracketted figures are those from CARD paper)

complement fixation test	culture pos.	culture neg.
pos.	4 (9)	5 (5)
neg.	8 (11)	9 (16)

These rather disappointing results reflect those of CARD (1959) and the table of some women patients who were tested at the time of first attendance and who had cultures taken bears this out. The bracketted figures are taken from CARD's paper for comparison.

The following table (V) was compiled in order to discover whether there were other factors of an infective nature present at the same time as the PPLO and to relate the presence or absence of the PPLO with the occurrence of epithelial inclusion.

Table V

Results in 106 consecutive cases of NSU attending the department : Guy

PPLO	in 26	{	bacteria 3
			virus 4
			NSU+Gc 3
bacteria	in 10		
virus	in 18		
NSU+Gc	in 7		

The trichomonas unfortunately had to be left out of the study owing to pressure of work and our inability to find this organism as frequently as several of our English colleagues are able to do. Small numbers of bacteria in a smear do not constitute a bacterial

urethritis it depends very much on how the smear is taken. This table does indicate that the infection causes or part causes of NSU occur more frequently alone than in combination.

The colour photomicrographs are of virus inclusions which we believe are the same organism which has recently been grown, JONES, COLLIER AND SMITH (1959) in 7 day yolk-sac embryos.

155 cases of NSU were examined for inclusions and in 25 were these bodies found, or 16%. In many cases the smears were considered unsatisfactory. These epithelial inclusions are not very difficult to detect when the material and the staining with Giemsa stain are satisfactory. This is not always easy to achieve and seems to me often to be a matter of luck.

WILLIAMS (1946) found them in 23.6% and decided that they were relatively common. SIBOULET (1955) found them in about 3% but WILLOOX and FINDLAY did not appear to have any confidence in their findings. From the previous table it will have been noted that inclusion bodies do not regularly coincide with the appearance of PPLO in culture, and the two are distinct.

The clinical picture in cases of inclusion urethritis moreover is relatively constant in our experience, more uniform than is the picture when PPLO is present in the secretion.

What therefore are we to make of these facts? Firstly that the PPLO which may occur at times on a healthy urethral mucus membrane, is present with greater frequency where there is inflammation and where that inflammation in men is due to NSU. Several years ago DUREL and SIBOULET made the cogent remark that a large proportion of these cases of NSU were to be classified as unimportant discharges. I believe their remark holds the germ of the aetiology of NSU which in essence is as the older term states 'non-specific'. In fact I believe that the most important early factors in this type of urethritis are non infective in most cases, but that most cases have an infective factor or factors as the last table demonstrated. By this of course I do not wish to imply that NSU is either non venereal or of any less importance to us as a condition. There are other facts which might support this hypothesis, such as the not infrequent appearance of NSU where a sheath or condom has been used, and the response of the urethritis to local hydrocortisone (principally symptomatic) and the lack of 'flare up' following its removal which Dr CAONKA and I noted in passing a few years ago.

I think that we should pay greater attention to anatomical and physiological alternations which occur in the sexual apparatus during sexual intercourse, and bear in mind the excessive use to which it is sometimes put in the case of Homo Sapiens. This together with the secretions of the genital tract I believe are powerful factors cooperating with infective ones which result in NSU.

### *Summary*

From evidence obtained that the pleuro-pneumonia-like organisms occur more frequently in the presence of inflammation in the lower genito-urinary tract of man and woman than in its absence, and that the presence of the pleuro-pneumonia-like organisms in non-specific urethritis does not occur to any large extent with the presence of bacterial urethritis or virus inclusion urethritis, it is suggested that in the causation of non-specific urethritis there are firstly non-specific factors in operation. I most cases infective factors are also present. These factors are related to the presence of bacteria, trichomonas vaginalis, pleuro-pneumonia-like organisms, or the virus of virus inclusion urethritis. The material consisted of 608 cases, of whom 134 harboured pleuro-pneumonia-like organisms.

### *Résumé*

Etant donné qu'il a été prouvé que les organismes PPLO, se trouvent plus fréquemment dans le système génito-urinaire inférieur de l'homme et de la femme lorsque il existe une inflammation que lorsqu'il n'en existe pas, et tenant compte du fait que la présence des PPLO dans l'urétrite non spécifique ne se retrouve pas fréquemment dans l'urétrite bactérienne ou dans l'urétrite virale, l'auteur estime que la cause de l'urétrite non spécifique réside principalement dans des facteurs non spécifiques. Dans la plupart des cas, des facteurs infectieux sont également présents. Ces facteurs sont en rapport avec l'existence de bactéries, trichomonas, PPLO ou virus dans le cas des urétries à inclusion de virus. Les observations ont été faites sur 608 cas dont 134 étaient porteurs de PPLO.

### *Zusammenfassung*

Aus der Tatsache, daß die pleuropneumonie-ähnlichen Erreger häufiger bei Beschwerden einer Entzündung des unteren Urogenitaltraktes bei Mann und Frau als bei deren Fehlen auftreten, und daß diese Erreger sich in großem Ausmaß bei Beschwerden von bakterieller oder Virus-Urethritis feststellen wurden, wird geschlossen, daß für das Ausreten von nicht spezifischer Urethritis vor allem nicht spezifische Faktoren verantwortlich sind. In den meisten Fällen spielen auch infektiöse Faktoren eine Rolle, die mit der Anwesenheit von Bakterien, Trichomonas vaginalis, pleuropneumonie-ähnlichen Erregern oder dem Virus der Virus-Urethritis in Verbindung stehen.

Das Krankheitsmaterial bestand aus 608 Fällen, in 134 wurden pleuropneumonie-ähnliche Erreger gefunden.



From the Dermatology Clinic and Polyclinic, University of Munich, Germany  
(Director: Prof. Dr. A. MASONROTH)

## **Intraurethral Herpes simplex**

*L'herpès intra-urétral*  
*Intra urethral Herpes simplex*

TIL NASEMANN

Among the non-gonococcal urethritides there are a number of cases which are caused by viruses, most frequently by the Chlamydozoon oculo-genitale. But also zoster for instance in the area of the urinary bladder may result in an involvement of the urethra. This may lead to urinary retention, and occasionally also to urethritis associated with discharge. Furthermore, the herpes simplex virus may invade the urethra - primarily in the anterior portion and in the fossa navicularis urethrae.

In 1876 DIDAY and DOYOT were the first authors who pointed out the herpetic urethritis. Corresponding communications appeared later by BETTMANN (1902), CALLOWAY (1924), DUBAND and DELEUIL (1931), SCHERBER (1935), COURTIS (1948), HARRISON (1950) as well as ESTEVES AND PINTO (1952). The latter succeeded in isolating the herpes simplex virus - in a microbiologically perfect manner - from the urethral secretion of a 27 year-old man showing an abacterial urethritis, on the chorionallantoic membrane of incubated hen eggs, and in carrying on cultivation of the virus in successive passages.

In August of this year we saw a case of intraurethral herpes simplex in a male adult. Therefore allow me to make some remarks on this disease. Herpetic urethritis may develop after sexual contact with a partner who at the time of intercourse was affected with a herpes infection (Herpes progenitalis). The possibility of a herpetic

urethritis will be taken into consideration when grouped herpetic blisters are seen around the external urethral orifice and the accompanying urethritis fails to heal after administration of sulfonamides and antibiotics. The herpes efflorescences in the urethra can be determined by means of urethroscopy. From the urethral

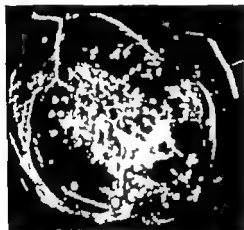


Fig. 1. Chorionallantoic membrane inoculated with herpes simplex virus. Many virus colonies.

Fig. 1. Alcoolisme choro-allantoïque inoculé avec le virus herpétique. Nombreuses colonies de virus.

Abb. 1. Chorionallantois-Membran inokuliert mit Herpes simplex-Virus. Viele Viruskolonien.



Fig. 2. Smear preparation from the discharge of our patient. Multinuclear giant cell, an indication which points to herpetic infection.

Fig. 2. Frottoir de l'écoulement de notre patient. Cellules géantes polymucléaires, signe indiquant une infection herpétique.

Abb. 2. Ausstrich von der Absonderung unseres Patienten. Multinukleäre Riesenzelle, die auf eine Herpes-Infektion hinweist.

secretion the herpes virus can be isolated both by means of the egg-culture (fig 1) and the experimental keratitis according to GRÜTER, on the rabbit and by means of inoculation of tissue cultures. In the urethral secretion occasional multinuclear epithelial giant cells can be found by means of the GIESSA stain, an indication which points to a herpetic infection (fig 2)

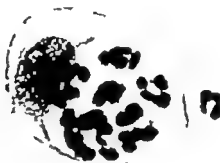


Fig. 3. Epithelial cell from the urethra with vacuole containing 10 leukocytes

Fig. 3. Cellules épithéliales provenant de l'urètre avec une vacuole renfermant 10 leucocytes

Abb. 3 Epithelzelle aus der Urethra mit einer Vacuole, die 10 Leukozyten enthält.

In conclusion allow me to ask one question. In one case of non-gonococcal urethritis we found in the smear which had been stained according to the GIESSA method vacuoles in numerous epithelial cells of the urethra, containing several in part up to 10 leukocytes (fig 3). We would be grateful to hear whether you have been able to make similar observations, and can furnish an explanation on this fact.

### Summary

One case of intraurethral herpes simplex is described. From the urethral secretion the herpes virus could be isolated.

### Résumé

Un cas d'herpès intra-urétral est décrit. Le virus herpétique peut être isolé de la sécrétion urétrale.

### Zusammenfassung

Beschreibung eines Falles von intraurethralem Herpes simplex. Aus der Harnröhrenabsonderung konnte das Herpes-Virus isoliert werden.

## Technique courante pour l'isolement de PPLO dans le tractus uro génital

Present Technique for the Isolation of PPLO in the Urogenital Tract  
Gefühliches Verfahren zur Isolierung der pleuropneumonie-ähnlichen Organismen im Urogenitaltrakt

MAURICE SAINT MARTIN\* J. M. DESRANLEAU\*\*  
ET LUCIEN SYLVESTRE\*\*\* Montréal, Canada

C'est en 1898 que NOCARD et ses collaborateurs réussirent à cultiver l'agent de la péripneumonie des bovidés. A l'époque ce germe fut l'objet d'un intérêt remarquable vu ses caractères microscopiques et culturels différents de ceux des microorganismes alors connus. Il se rapprochait des virus étant ultrafiltrable et invisible dans les tissus ou exsudats inflammatoires. Cependant, il appartenait au monde des bactéries étant capable de se multiplier sur des milieux minimes. Sa croissance sur milieux solides enrichis donnaient des micro-colonies enchaînées dans la gélose. Fait singulier l'observation de frotts colorés préparés à partir du raclage de ces mêmes colonies ne permettait pas de déceler des organismes bien définis. Il devint bientôt évident que ces germes contrairement aux bactéries ordinaires, ne possédant pas de membrane cellulaire rigide, voyaient leur morphologie détruite par distorsion lors de la préparation des frotts. Des techniques appropriées permirent de distinguer dans les cultures, des éléments granuleux ou filamenteux donnant souvent naissance par gonfle

Bactériologiste, Hôtel-Dieu, Montréal.

Bactériologiste en chef, Division des Laboratoires, Ministère de la Santé de la Province de Québec Montréal.

Chef, Service de Vénérologie, Hôpital Notre-Dame Montréal.

Un rapport négatif n'est donné que le 6e jour après un dernier examen. Nous abordons maintenant la partie décisive du diagnostic des PPLO : c'est-à-dire la reconnaissance exacte de leurs colonies. A cet effet, deux techniques sont utilisées selon certaines éventualités. Sachant que le diamètre des colonies varie de 10 à 500 micra, l'observateur averti pourra facilement reconnaître au microscope une colonie bien isolée de moyen ou grand diamètre par son aspect d'œuf frit, sa pousse dans la gélose, son centre dense et sa périphérie plus claire. Cependant si il y a doute sur l'identité des colonies soit qu'elles ne se présentent que sous forme de microcolonies, soit que la pousse des autres bactéries soit trop abondante, il devra recourir à la méthode de coloration sur gélose de Dienes.

Le colorant a la formule suivante : 2,5 g de bleu de méthylène, 1,25 g d'Azur LL, 10 g de maltose, et 0,25 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dans 100 ml d'eau distillée auxquels on ajoute 0,2% d'acide benzoïque. A l'aide d'une tige montée, cette solution est appliquée à des lamelles de verre. Cette lamelle est ensuite coupée en 4 carrés égaux avec un crayon à diamant. La surface colorée est appuyée directement sur une colonie présente dans la boîte de Petri. Après quelques minutes de contact, on examine directement au microscope, boîte renversée. Pour les préparations réunies, les colonies microbiennes sont bleu foncé et la gélose bleu pâle.

Si l'on désire obtenir une culture pure, deux techniques peuvent être utilisées. La première consiste à découper un bloc de gélose contenant la colonie et à la transporter sur une nouvelle gélose en ayant soin d'en frotter la surface. L'alternative est d'ensemencer avec le bloc de gélose un milieu d'enrichissement préparé comme suit :

- |  |          |
|--|----------|
| a) Bouillon d'enrichissement Bacto PPLO                      | 21 gm.   |
| Eau distillée  | 1000 ml. |
| b) Stériliser 15 minutes à 15 livres.                        |          |
| c) Ajouter 2,85 ml de la solution de tellurite Bacto-Chapman |          |
| 25 ml de liquide d'acide Bacto                               |          |

Après une période d'incubation de 24 à 48 heures à 37 °C, quelques gouttes de bouillon sont ensemencées par épuisement sur une gélose PPI O qui est incubée durant 2 à 3 jours jusqu'à l'apparition de colonies.

### Résumé

U diagnostic positif de PPLO doit s'appuyer sur les critères suivants:

- 1 Nécessité d'un milieu riche en protéines naturelles.
- 2\* Morphologie typique des colonies.
  - a) Pousse tri-dimensionnelle, pénétrant dans la gélose.
  - b) Aspect d'oeuf frit.
  - c) Centre dense formé d'éléments polymorphes à structure non définie.
  - d) Zone périphérique plus claire formée d'éléments ronds denses se transformant en cercles vides clairs, en forme d'alvéoles.
- 3\* Coloration intense des colonies avec le colorant de Densen et l'incapacité des PPLO de la décolorer
- 4 Impossibilité d'enlever la pousse sur gélose avec un fil de platine.

### Summary

A positive diagnosis of PPLO should be based on the following criteria

- 1 Necessity of : medium with high level of natural proteins.
- 2 Typical morphology of the colonies:
  - a) Three-dimensional growth penetrating into the agar
  - b) A fried-egg appearance.
  - c) Dense center consisting of polymorphic elements of indefinite structure.
  - d) Thinner peripheral zone consisting of dense round elements changing into transparent, empty alveolar-like circles.
3. Intense coloration of the colonies by Densen' stain which cannot be removed by PPLO
4. Impossibility of removing the growth from agar with platinum wire.

### Zusammenfassung

Der Nachweis der PPLO (pleuro-pneumonia-like organisms) stützt sich auf folgende Kriterien

- 1 Notwendigkeit eines Nährbodens, der reich an natürlichen Proteinen ist.
2. Typische Morphologie der Kolonien.
  - a) Dreidimensionales Wachstum.
  - b) Aussehen eines gebratenen Eies.
  - c) Das Zentrum ist dicht, polymorph, seine erkennbare Struktur
  - d) Hellere Peripherie, die von runden, dichten Elementen gebildet wird, welche sich in alveolenhähnliche Gebilde umformen.
3. Intensive Färbung der Kolonie mit der Densen'schen Farbstofflösung.
4. Unmöglichkeit, eine Kultur mittels Platinfadens dem Nährboden zu entnehmen.

## **The Allergic Diseases of the Male Genitourinary Tract with Special Reference to Allergic Urethritis and Cystitis**

*Les maladies allergiques du tractus génito-urinaire masculin et plus particulièrement la cystite et l'urétrite allergique*

*Die allergischen Erkrankungen des männlichen Urogenital-Traktes unter besonderer Berücksichtigung der allergischen Urethritis und Cystitis*

I PASTRUSKY Budapest, Hungary

Data on allergic diseases of the genitourinary tract as found in textbooks are rather scarce (HANKEL, TUFTS, URBACH VAUGHAN AND BLACK). The symptomatology of allergic diseases of the genitourinary tract has not been given a thorough consideration by urologists which may be explained by the fact that urologists are not expert allergists and on the other hand allergists are not urologists (EISENSTADT). DEES AND SIMMONS found an allergic factor in 12% of the patients examined in a detailed study of 603 urological cases. According to their judgement, more and more cases of allergic urological diseases are being recorded in the literature however only a fraction of these cases prove to be allergic when the criteria of such a condition are applied. POWELL showed in 5% of 114 female patients with bladder complaints an allergic etiology demonstrated clinically and histologically. KUTSCHER, in an outstanding study of 95 134 patients and 118 620 examinations, analysed the genitourinary side effects of different antibiotics and chemotherapeutic agents. Pathological changes (renal tissue damage functional disorders, irritation of the bladder burning sensation in the urethra) were found in up to 20% of these cases, in 0-0.7% when calculated on the total number of patients, depending on the kind of drug used.

As to the allergic pathological mechanism of urological diseases the following data may be presented (DA FRANÇA)

### *1 Experimental Sensitization*

Our experiments on guinea pigs showed that these animals cannot be sensitized with horse serum applied to the intact urethra and bladder mucosa. It was equally impossible to elicit anaphylactic phenomena in sensitized animals. This is explained by the fact that the mucosa prevents penetration into the circulation of substances that have lost their antigenic properties. If, however, an inflammation is artificially produced, the absorptive conditions of the mucosa may be so altered by hyperemia, edema, etc., that protein or protein-like material may gain access to the circulation. By applying such methods it was possible to sensitize the animal by intra-urethral and intravesical applications of antigen, and to elicit anaphylactic phenomena (falling temperature, convulsions, dyspnea) in parenterally pretreated subjects. The absorption of antigen is determined by the extent of damage to the vesical and urethral mucosa, by the nature and degree of dilution of the antigen, and by the length of time during which it remains in the bladder. The genitourinary allergic conditions manifest themselves as local anaphylactic reactions that are produced exceptionally rapidly upon contact with the allergen, giving the picture of the so-called "Sofortreaktion".\* The extent of the allergic inflammatory reaction is determined by the degree and quality of the previous sensitization. There is a variety of pathological pictures ranging from mild limited hyperemia and edema to severe exudative inflammation of the mucous membranes, petechiae and haemorrhage, necrotizing inflammation is exceptionally rare (SARRE, ROTHER, HANSEN).

The animal experiments reported above strengthen our clinical observations according to which it is possible to produce sensitization and to elicit allergic reactions through the inflamed mucous membrane of the genitourinary tract as through the mucosa of the lung, nasal pharynx, gastrointestinal tract and eye (HAYÓS, KAUFMANN, DIETRICH, PASTORIZKY). In the inflammatory diseases of the urethra there is plenty of opportunity for different foreign materials, protein derivatives, drugs, etc., to become bound to the proteins of the inflamed mucosa and be absorbed, thereby sensitizing the organism or eliciting an allergic reaction in an organism that has already been sensitized. The absorption of antigen through a non-inflamed mucosa, on the other hand, may be brought about by the



hyperemia accompanying erection and by the microtraumas of sexual life.

MANWARDEN and others were able to demonstrate similar phenomena besides uterine contractions by injection of antigen into dogs sensitized to horse serum.

## 2 Excretory Function

The uropoietic organs, due to their function, are exposed over their whole length to contact with excreted substances, which may favour the occurrence of allergic diseases in any part of that system (urethra urinary bladder ureter kidney). Whereas in the kidney allergens are carried only by the bloodstream, in the urinary tract they may also be carried by the urine. The food allergens excreted by the kidney can be demonstrated by serological precipitation methods (FEINBERG).

The kidneys, owing to their filter action, show a certain defensive function against the penetration of allergens into the efferent tracts: thus the allergic disorders of the kidney seem to outnumber similar conditions of the urinary tract (SARRE, ROTHER AND HANSEN). While, however the kidneys are not exposed to external conditions, the urinary passages are the seat of direct ascending antigen exposure from the urethra (bacterial or parasitic infection, use of contraceptives, therapeutic procedures).

## 3 Anatomical Structure of the Urinary Tracts

There are two features that render this system an ideal shock organ: a) the abundance of smooth muscle fibers; b) the large surface of mucosa covering the genitourinary organs (TAUB, THOMAS AND WICKSTEN). Allergic disorders of the genitourinary tract may be divided pathologically into two groups according to the shock tissue: spasm of the smooth muscle and inflammatory changes of the mucous membranes, which phenomena may be seen separately but are usually observed together.

## 4 Innervation of Urinary Bladder

Asthmatic attacks are often accompanied by urgency (ROWZ, SALEN). Similar complaints have been observed in patients with serum shock (e.g. after reinjection of Tetanus serum) in nitritoid crisis (PASTINEZKY). The pathological mechanism may be the following (BRAY). The smooth muscle of the bronchi as well as that of the

bladder is innervated by para-sympathetic fibres. The appropriate nerve in the bronchi is the vagus while in the bladder it is the pelvic nerve. The accentuation of vagal tone, as in bronchial and bronchiolar spasm, leads to contraction of the bladder wall, release of the sphincter tone, and emptying of the bladder. On the other hand the sympathetic nerve causes dilatation, relaxes the bladder and contracts the sphincter.

The above-mentioned facts explain the occurrence of incontinence in allergic crisis (asthmatic attack, nitritoid crisis); "when the lungs become obstructed, the bladder opens". Thus effective antihistamines are equally able to relieve the spasm of the smooth musculature of the bronchi and the colics and allergic tenosmus of the bladder. While ephedrine and ephedrine act by increasing the tone of the sympathetic and of the sphincter, atropine decreases vagal tone.

### 5 Pathological Changes

Venous dilatation in the urethra, arteriovenous anastomoses, mucosal catarrh, microtraumas also may favour the susceptibility to antigenic stimuli (BRAUN, GOTTRON, PASTINEZKY, WILDE).

Based on the facts already listed one might conclude that allergy is rather frequent in urological conditions. In fact, however allergy is a rather rare occurrence in the genitourinary tract. Genitourinary diseases that are believed to be allergic are the following:

- I Urethritis allergica.
- II Allergic conditions of the urinary bladder
  - a) Cystalgia spastica allergica
  - b) Cystitis allergica
  - c) Cystitis mucosa allergica
  - d) Enuresis nocturna allergica
  - e) Rigidity of the sphincter and sclerosis of the cervix of the bladder
- III Granuloma allergicum prostatae.
- IV Epididymitis eosinophilica.
- V Spermatocystitis eosinophilica.
- VI. Disturbances of the ureter

#### I Urethritis Allergica

The urethra is definitely a shock organ. Allergic urethritis is not an infrequent allergic condition (PASTINEZKY). It may be seen alone as the sole manifestation of allergy but is most commonly

found associated with cystitis (cysto-urethritis allergica) or as a component of other allergic conditions. Allergic urethritis may in certain cases be considered as a temporary expression of a generalized allergic reactive state (EISENSTADT). The bacteriological finding in the exudate of urethritis allergica is negative in most cases however the signs of sensitization found in the reactions of certain bacterial urethritides may be attributed to the above-mentioned condition. Mucous epithelial cells, granulocytes, several mononuclears and numerous eosinophils are found in the exudate. Rarely Charcot Leyden crystals may occur also. Mild burning sensation in the urethra and 'plugging' of the orifice of the urethra are the subjective symptoms, 'the plug' in the urethra consisting of a glass-like semiliquid greyish white exudate the quantity and quality of which always depend on the severity of the allergic reaction. The symptoms seldom go as far as retention of urine. Catarrh of a urethra is often associated with balanitis, or with dermatitis of the penis and prepuce (use of prophylactics, contraceptives). Drug allergy may also cause cystourethral enantheas (PASTERNIZKY POWELL). The pathological process may be distal or total in the urethra the urine being turbid or opaque, or containing debris. The debris consist of mucus, epithelial cells, granulocytes, numerous mononuclear and eosinophilic cells. Allergic episodes according to the introduction of the allergen. The inflammation is only seldom acute, most often running a mild course producing little exudate.

The allergens involved are essentially the same as in other allergic conditions, mainly substances of large molecular weight, more rarely compounds of smaller molecular weight (alcohol)

*Chemical drugs* (antibiotics, sulfonamides, hypnotics, antihistamines, Salvarsan, salicylates PAS Butazolidine, quinine derivatives, Pyramudone, codeine arsenic, ephedrine, INH digitalis, Nirvanol, mercury compounds, gold, insulin, contrast media, disinfectants)

*Contact allergens* (rubber contraceptives, injectable materials, substances used for disinfectant bladder irrigation etc.)

*Foods* (milk, cheese, egg meat, flour fish, lobster mushroom, fruits, lettuce, asparagus, carrot, tomato cucumber onion, lemon, melon, yeast)

*Spices delicatessen* (paprika, black pepper chocolate, alcoholic liquors, etc.)

*Inhalant allergens* (dust, smoke, feather horse-hair dander various pollens, dyes, etc.)

*Bacteria and parasites* (all kinds of infectious organisms, gonostrepto-staphylococci, monilia, B dysenteriae, M tuberculosis and other bacteria, helminths, oxyuris, Plasmodium falciparum, serums, vaccines, etc.) (PASTUSZEY SARRE ROTHER AND HANSEN)

Endogenous allergens also often play a role (BARKER, SAVY AND TITERS) These allergens may temporarily be excreted by the kidney in a concentrated form and as such may gain access to the genitourinary area, under certain circumstances. Allergens may also originate in the genitourinary tract as autoendogenous allergens in the course of destruction of an organ (e.g. kidney epididymis) caused by a traumatic infarct or other process (WALTHARD) Such allergens may most often be seen on the intact member of the same paired organ, but it may have the characteristics of a generalised reaction (HEUSER)

In urological infections one always should take into account the possibility of heteroendogenous allergens. Therefore, the question of focal infection will be briefly considered in relation with allergy The problem of genitourinary infection is still controversial and there is no generally accepted opinion concerning this question. However it is sufficiently accepted that in these cases pathological changes may be seen in remote organs too. The pathological mechanism is still uncertain and as to the mode of action there are several possibilities (DOER) a) in certain cases the focus may be the source of *bacterial invasion*, b) in others the focus may serve as a site of continuous *toxin formation*, bacteria and toxins as well may cause allergic phenomena in sensitized organs, c) in the foci apparently heteroendogenous bacterial allergens may also be formed that could lead to allergic sensitization, d) the focal infection might maintain a *parallel allergic liability to infection* in the body as a consequence of which allergic reactions elsewhere in the organism may become manifest, that otherwise would have remained masked. It is evident from the foregoing that it is the urologist's duty to a) search for chronic infections of the prostate seminal vesicle, epididymis, renal pelvis, and bladder b) to cure all these conditions by all possible means in order to eliminate them as a potential cause or favouring factor of urological or non urological allergic conditions (HEUSER)

The route of entry of allergens is not exclusively peroral, parenterally administered agents also may play a role (antibiotics,

Salvarsan, mercury quinine, etc.) the *genitourinary tract itself is not only the site of allergic phenomena but under certain circumstances it is also the site of the production and absorption of allergens*. In the causation of urethral allergy most often involved are substances that have direct access to the urethral mucosa (contraceptives, e.g. Na dichloro-sulfamylbenzoate, quinine, preservatives with different chemical substances mercury calomel ointment, condom preserved with naphthalene, menstrual vaginal excreta, etc.) (BRAUN DIETEL, GORTON HANSEN POWELL AND WILDE) This explains allergy in certain cases to injected drugs (silver resorcin, Trypaflavine, penicillin streptomycin, etc.) supervening some time after administration, whereby the most dilute solution causes catarrh or intensifies catarrh preexisting in sensitized subjects. For this to happen all that is needed is an association between the exudate of the inflamed urethral mucosa and the drug in the course of which the drug itself or part of it would become antigenic. If such combined substances are absorbed, chemospecific antibody production will ensue. Cases of so-called 'silver fluor' that were often mentioned in older times have a similar pathological mechanism. The catarrh will naturally cease as soon as the patient no longer applies the drug. Such is the etiology of numerous cases of urethritis chemotoxica urethritis prophylactica is based on antigen-antibody reactions, whereas the name urethritis allergica should be applied on the basis of the above considerations (BRAUN LECA, LOVOTTI, PASTINSKY TAKAHASHI, KOGO)

The allergens absorbed from the urogenital tract often cause iatrogenic sensitization (HEUSER) It is very important not to use formaldehyde, cyanate, iodine, anesthetics, contrast media without precaution in treating or examining patients susceptible to allergy. Many authors have attributed a role in causing allergy to contrast media used in urography and retrograde pyelography MOORE, GAUTOT AND GETZOFF in their review of such cases state that complications may not infrequently occur e.g. nausea, vomiting unpleasant taste in the mouth laryngospasm with dyspnea, fall in blood pressure, and even shock with a frequency of 1/20,000-1/60,000. While most authors suspect allergy to iodine, GAUTOT considers diethanolamine, that is a constituent in some contrast media, as an effective allergen. Since this substance is widely used in the soap and cosmetic industry in the majority of the patients a previous sensitization should be taken into account.

There is no agreement as yet on this question. The symptoms are supposed to be toxic—toxic material may supervene in the course of manufacturing processes by some unknown mechanism—however toxicity may be caused by high content in iodine (Uroselectan II 51.5 % Diodrast 49%)—parallel with the toxicity there is also a possibility of an allergizing effect (DA FRANÇA). In all cases due caution is indicated either by giving antihistamines prophylactically (GETZOFF) or by desensitizing with the contrast media and by taking the accurate allergic history of the patient. If a drop of contrast medium on the conjunctiva of the patient does not cause any reaction other than a burning sensation—allergic reaction is not likely to occur (GUERRERO). One should not force repeated retrograde and *in vivo* pyelography on sensitive patients (HECKER).

In a great number of allergic urethritides and cystitides food allergy plays a role as has already been mentioned. It is a commonly known fact that certain vegetables (asparagus, celery) or spices (black pepper, mustard) or wine may cause urethritis or cystitis (BRAUN, BURKLAND, DUKE, FENBERG, MILLER, PASTORZKY, ROWE, VAUGHAN). These symptoms were called "*urethritis ab ingesta*" in the older times without showing their allergic character. It is not always possible to decide whether or not this is an acute exacerbation of a preexisting catarrh (PASTORZKY, WEICHARDT).

In allergic individuals, in the course of bladder or urethral disease (catarrh) there is a possibility of localization of food or other allergy in the bladder or urethra, which may explain that upon repeated contact with allergens the symptomless bladder or urethral catarrh may again be activated. The importance of this is mainly found in the frequent occurrence of postgonorrheal catarrh that occurs as exudation lasting for one or two days without any positive bacteriological or serological finding. We succeeded in numerous such cases in demonstrating food allergy (mainly to alcoholic beverages, mustard, horse-radish, etc.) by the means of elimination diet, exposure tests, allergy tests, etc. In these cases the basis of localization was the actual "*locus minoris resistentiae*" (PASTORZKY).

Alcohol also has an important role in the pathological mechanism of genitourinary allergy. Alcohol is not entirely metabolized, a slight amount being excreted unchanged in the urine. Alcohol enhances the absorption of allergens but it may become an allergen itself, which fact was experimentally demonstrated (LOISELLEUR).

Sensitization is not due to accompanying aromatic substances since sensitization is the same to different alcoholic drinks (SARRE AND ROTHER)

According to our experiments, the Reiter syndrome (urethritis, conjunctivitis, arthritis) may be considered as a specific allergic or parallergic reaction following a previous dysenteric bowel infection whereby the organs affected are the mucosae of the urethra, bladder and conjunctiva, and also the joints and possibly other organs too. The allergic pathogenesis is evidenced by local allergic tests on the mucosae and by other allergic symptoms: urticaria, fall in the leukocyte count, slight general and local eosinophilia, etc. (PASTRIZKY)

## *II Allergic Conditions of the Bladder*

The manifestations of the different allergic conditions are most frequently found in the bladder as far as the genitourinary tract is concerned. We give a few examples of cases which are characteristic from both urological and allergic points of view

There was strong spasms of the bladder and anuria accompanied by Quincke's edema of the scrotum and penis, equally associated with marked bilateral swelling of the parotid area (BLAUSTEIN). In other cases Quincke's edema was associated with renal colic and urinary retention (VADOMAN et al.). Allergy to horse dander is not infrequently there are severe cramps in the bladder and spontaneous micturition as a result of the injection of male dander extract, which phenomenon may be sign of severe anaphylactic reaction in man as well as in animals (ROWS). In several cases the allergic spasms of the bladder were characteristically relieved by epinephrine (DIXON). There was characteristic case in which cystitis of 18 years duration was caused by anuria allergy (BONICART). We have observed cystalgic complaints (spasms, tenesmus, dysuria) often occurring in serum sickness (PASTRIZKY). In the case of chronic cystitis, hypersensitivity may develop to the allergens of the fluids used for irrigating the bladder. Dysuria was seen after ingestion of aspirin and acid fruit (THOMAS AND WICKSTEIN); it was equally noted after eating nuts, with eosinophils in the sediment of the urine obtained from the bladder (GOKLITZ). It was also found in connection with the injection of flour milk (GOTTLOW), asparagus (DEES AND SIEGOWSKI), carrots, rye and eggs (THOMAS AND WICKSTEIN). There is case report of painter who had vasomotor rhinitis accompanied by dysuria when he worked indoors, but no symptoms when he worked outdoors (THOMAS AND WICKSTEIN). We should mention the case of woman who had symptoms of pollakiuria for 25 years until the allergenic wheat was eliminated from her diet (FERREIRO). There is marked hypersensitivity (idiosyncrasy) in elderly patients, mainly those with prostatic hypertrophy and asthma, to epinephrine in certain cases, which may manifest itself as epinephritic spasms and retention of urine: there are no such complaints during epinephrine therapy (THOMAS AND WICKSTEIN).

Allergic conditions of the bladder may be grouped according to their clinical syndromes as

- a) Cystalgia allergica.
- b) Cystitis allergica.
- c) Cystitis mucosa allergica.
- d) Enuresis allergica.
- e) Rigidity of the sphincter sclerosus of the cervix vesicae.

a) *Cystalgia spastica allergica* is characterised by spasm, tenesmus, colics, especially pronounced in the muscle of the sphincter vesicae. Incontinence of urine is not infrequent. Pronounced inflammatory reactions of the mucosa are lacking there is a characteristic disproportionality between the condition of the mucosa and the degree of dysuria. This condition is often associated with other allergic processes. The attacks of asthmatic patients are often accompanied by a strong desire to urinate in cases of serum shock one finds a similar picture, also in nitritoid crisis (PASTRIZKY). The pathological mechanism of this latter was dealt with in the introduction.

b) In *cystitis allergica* the symptoms of generalized or circumscribed catarrh of the vesical mucosa are most pronounced (pain in the bladder area, turbid urine, pollakiuria, dysuria, etc.)

c) *Cystitis mucosa allergica* in severe allergic cystitis there are signs of considerable mucosal catarrh with abundant excretion of debris besides tenesmus and cramps. Such cases of "cystitis mucosa allergica" may be compared to analogous symptoms of patients with colitis mucosa (VOGL, WESTPHAL)

Allergic inflammation of the bladder may be present alone or accompanied by allergic symptoms of other organs. In the latter case the recognition of the allergic character is much simpler. Hay fever, bronchial asthma, allergic urethritis, migraine, drug allergy, urticaria, in other words generalized and definitely allergic reactions are often accompanied by cystalgia, colics, hematuria. It is appropriately named by SALON "urticaria of the bladder" after Trouessart's definition of asthma as urticaria of the bronchi.

The symptoms manifest themselves as an ordinary cystitis, pollakiuria, dysuria, tenesmus, sometimes with colics, tenderness of the bladder, occasionally turbid urine. Urethritis of similar origin may be associated with simple cystitis (urethrocystitis allergica). The urine gives a positive Donné reaction, usually contains a small amount of protein and is slightly opalescent. More pronounced albuminuria is an indication of involvement of the kidney rather than of the efferent urinary tract. Hematuria is most often very slight, it may accompany rare hemorrhagic allergic inflammation



of the bladder. Hematuria is quite frequent in allergic diseases of the kidney (SARRE AND ROTHEN).

In mild cases there are a few leukocytes, mucous and uro-epithelial cells in the sediment of the urine; there are no bacteria. When allergic urethrocystitis is suspected, i.e. in diseases of an intermittent or chronic character, one should always also make a cytological examination of the urinary sediment, with fixation in methyl alcohol and May-Grunwald staining. The proportion of mononuclear cells may reach 70-90% and that of eosinophils 10-30%. The latter may mainly be found in clusters of leukocytes. Eosinophils may also be determined according to DOMARUS in a special cell. However, the lack of eosinophils does not necessarily exclude an allergic origin. A rise in the number of the eosinophils in the blood also may often be demonstrated; however, the degree of eosinophilia does not always parallel that in the urinary sediment. After healing has taken place eosinophils disappear.

In chronic cases there is no significant finding in the urine; there are no more bacteria, consequently differential diagnosis is more difficult. However, the finding of bacteria is no proof against an allergic origin, since there are many reports of secondary infections in allergic inflammations. On the other hand, the opposite may also be true, namely in bacterial cystitis a penicillin allergy may persist after bacteria have disappeared (SCHULTHEISS).

The sudden onset of the disease is characteristic. The acute symptoms subside in a few days; however, they may recur periodically according to the contact with the allergen. Besides, eosinophiluria, tenesmus and colics are characteristics that rapidly respond to epinephrine, ephedrine, antihistaminics.

The cystoscopic picture varies according to the degree of hyperergic reactions; sometimes it is merely a functional detrusor or sphincter spasm, in other cases general or spotted hyperemia or edema of the vesical mucosa may be seen, most often localized at the trigone or in the region of the ostia of the ureters. These circumscribed, hyperemic, edematous phenomena of the mucous membrane may be diagnostically elicited by the introduction of an antigen into the organism, whereby they may strengthen the possibility of an allergic etiology. In severe cases the mucous membrane is jellylike, edematous, swollen, anemic, covered with mucoid secretion. In acute reactions purpurae and bleedings may

even be found with hematuria. The ureteral ostium is swollen and edematous, the ureteral catheter cannot be introduced, while the i.v. pyelogram is most often normal (HANSEN AND SCHLEINZER). Sometimes Hunner's ulcers develop (HEUSER). In cases of allergic cystitis, villuslike proliferations, polypous reactions, metaplasias may sometimes be found on the vesical cervix and the trigonal area (SARRE AND ROTHER).

Histologically the vesical mucosa shows hyperemia, edema, infiltration with round cells and eosinophils (DA FRANÇA, KELLER, POWELL). POWELL showed in a group of 114 patients undergoing transurethral vesical resection, vesical allergy in 5% of the cases; the degree of the allergic reaction was found to be directly proportional to the degree of eosinophilic infiltration of the mucosa of the vesical cervix. Finally mention will be made of the pathological allergic mechanism of podarthritis nodosa, the localization of which on the cervix vesicae gives characteristic cystoscopic picture.

*Enuresis nocturna.* The allergic etiology of enuresis nocturna is not decided yet (KITTREDGE AND BROWN, SARRE). There are, however, data that may be in favour of an allergic etiology. Food allergy is most often involved. BRAY found enuresis nocturna in 5% of allergic children. In 100 of his cases there was reduction in the frequency of the symptom as result of antiallergic treatment or after avoidance of certain food-stuffs. In a certain number of the cases he found other general conditions too, like asthma, hay fever, eczema, migraine, urticaria. In a number of other cases enuresis presented itself under circumstances that may be taken as being of allergic origin, bronchitis, bacterial and pollen allergy. In a third of the cases enuresis was the only manifestation of allergy.

The fact that enuresis as well as other undoubtedly allergic diseases present themselves in attacks alternating with symptomless periods and also that they get worse at night and during stress and exhaustion is evidence of the analogy between enuresis and allergic conditions. Any diagnosis of enuresis should be confirmed by conclusive tests. It is accepted that a large percentage of people suffering from enuresis may be cured by exclusion of the incriminated allergen (HIRUMA). However, this question is still much debated and the publications in this field are rare. The author has no doubt (BRAY, DA FRANÇA), that a great part of enuresis cases are due to allergy as was also pointed out at the First International Congress of Allergy. More detailed statistical examinations are needed to clarify the actual role of pathological allergic mechanism in the etiology of enuresis.

*Rigidity of the sphincter and sclerosis of the cervix vesicae.* In early cases BORMANN noted histologically perivascular infiltration with round cells and swelling of the connective tissue between the muscle fibres without changes in the muscular elements. This pathological finding resembles the primary picture of the allergic reaction, it is less similar to bacterial local inflammation and the resemblance is even less with muscular hypertrophy. BORMANN supposes local infection as primary cause (e.g. prostatitis chronica), but does not exclude the possibility of other allergic reactions as causes leading to the same changes in the trigone and in the sphincter muscle area. The allergic etiology of this condition still needs further proof.

### III. Granuloma Allergicum Prostaticum

MELJOW published the first case of allergic granuloma in the prostate. In a patient who had asthma and high eosinophil count for years sudden swelling of

the prostate occurred with consequent obstruction of the cervix vesicae. There were dark red granulomatous changes in the prostate removed by suprapubic prostatectomy. Histologically there was dense eosinophilic infiltration with some round cells, plasma cells and few giant cells surrounding disintegrated connective tissue fibres. In a series of 32 cases of prostatitis granulomatosa two cases similar to the previous one were found (THOMPSON AND ALABRIS). In the fourth case transurethral resection was practiced on 74-year-old asthmatic patient post mortem examination showed allergic granuloma of the prostate in the patient who had died from bronchial asthma (HARRISON AND NEANDER). Further observations are needed to elucidate the clinical picture and the pathophysiological picture of the disease.

#### IV Epididymitis Eosinophilica

Transient infiltrations of the lung (LÖNNLUND) are often associated with eosinophilic infiltrations in epididymitis. Epididymitis eosinophilica should not be operated on because complete healing without the danger of relapse is expected; however fluoroscopy of the lungs and survey of the blood picture is advisable (BÄCKSTRÖM). In one of our cases urethrocystitis, prostatitis, epididymitis and spermatozoospermia were found with perioral trauma as allergic inflammation at the site of "locus minoris resistentiae".

#### V Allergic Seminal Vesiculitis (Spermatozoospermia)

Experimental anaphylactic shock in guinea-pigs produced contraction of the bulbocavernosus and ischio cavernosus muscles as a result of which ejaculation was frequently observed. The allergic inflammation of the seminal vesicle might be accompanied by allergic inflammation of the male genitourinary tract with eosinophils and red blood cells in the sperm (Hematospermia) (HARRIS); (allergic eosinophilic spermatozoospermia).

#### VI Ureteral Disturbances

Allergic inflammation of the ureter is very rare. When it occurs, the mucosa and osiculi of the ureter become swollen, spastic smooth muscles cramps and colics appear radiating characteristically towards the groin and the acetabulum. Ureteral colics are sometimes accompanied by dysuria and other disturbances of micturition. It is very hard to differentiate allergic spasm of the ureters from true colics caused by stones (SARRIS). Several patients with renal colics without any apparent stones, an allergic origin has to be considered (KELLER). There is no true hematuria if the kidneys are not involved in the allergic process. Anemia may follow severe inflammation of the ureters (DA FRANÇA). The allergens are most probably foods. Very well known are the colics caused by ingestion of beer (URBACH AND GOTTLIEB), meat and fruits (GUTHRIE), rhubarb (ADELMANBERGER AND MÜNSTER), and other everyday foods (DURE, MILLER AND UMLE, ROWE, SALTER). Extensive research has called attention to hypersensitivity to wheat flour and powdered milk that caused renal and ureteral colics; when the antigen has been found, the allergen eliminated, and desensitization carried out, both diseases were cured (ADELMANBERGER). There are descriptions of hematuria and ureteral colics associated with ingestion of codeine phosphate (EHRHARTS).

Ureteral colics of allergic origin respond well to epinephrine (ROWE). The diagnosis was arrived at in many cases "ex juvantibus" most often by injecting epinephrine, ephedrine, or antihistamines. Ureteral colics of allergic origin respond in few instances while colics caused by stones cannot be influenced by the above methods. This test could have spared very many unnecessary laparotomies and cystoscopies (KENDALL AND NICHOLS, SARRIS).

### *Diagnosis*

Diagnosis of allergic urethral and vesical catarrhs is sometimes rather complicated since there is no symptom which could indicate the allergic origin of the disease however there are many more such allergic conditions than are appreciated clinically. In most of the cases a diagnosis can only be made by a process of elimination (THOMAS AND WICKSTEN). Most often, this is indicated by the aseptic character of the process, and also by paroxysmal manifestations alternating with symptomless periods. An indication of food allergy can be its onset immediately following ingestion of foods or beverages. Certain constitutional peculiarities may be found. It is indispensable to take an accurate personal and family history. Other general allergic symptoms may easily draw attention to the similar origin of diseases in the genitourinary tract (serum sickness, urticaria, pruritus, eczema, asthma, mucous colitis, hay fever, drug rashes, etc.) It is necessary to make a detailed allergic analysis of processes which are not elucidated etiologically. Specific skin tests, direct and reverse Prausnitz Küstner reactions, positive hemoclastic crises may determine the diagnosis. In case of negative skin tests, introduction into the urethra through a Guyon catheter of a certain antigen-dilution which is left there for a few minutes, may be tried. In positive cases a catarrh develops with more or less exudation according to the dilution or to the degree of sensitization. The reaction elicited by local exposure to the antigen may also be observed by endoscopy. If inhalation allergens are suspected, the so-called "inhalant challenge tests" may also be used (HARTEN AND SCHLEINZEL). The cause of the allergy may also be the particular bacterial flora of the mucous membrane (microbial sensitization) which may be verified by the use of an autogenous vaccine prepared from urethral exudates.

If a ureteral or vesical colic does not respond to the conventional spasmolytic medication, but is relieved by epinephrine, ephedrine or antihistamines, the allergic etiology is strongly suggested (SARRE AND ROTHEN). The so-called Vaughan's leukopenic index (OTTO POWELL), Storck's thrombopenic test, and Coca's pulse rate increase test are equally useful. In food allergy the elimination and exposure tests are of great help. Other facts that favour allergic etiology are the possibility of specific desensitization, the inhibitory effect of synthetic antihistamines and histamine

azoprotein occasionally the response to ACTH and Cortisone. The diagnosis is also supported by the protective neutralisation of the suspected allergens by antihistamines. The serologic determination of allergens has not proved a useful procedure in practice partially due to methodical difficulties and due to the fact that the degree of tissue sensitization is not always proportional to the antibody level in the serum (SARRE AND ROTHER)

The presence of vessel anomalies as found by urethroscopy also support the diagnosis. Cystoscopy is indispensable in venereal diseases of uncertain origin.

Eosinophilic reactions found in the blood, in the exudates and in the tissues may be an indication of diagnosis, although this is not necessarily specific in allergic states. However the fact that the eosinophilic reaction is only rarely absent in allergic diseases, gives a great importance to that sign in the diagnosis. In our experience the patients showed more or less pronounced eosinophilia (3-15 %) of the blood in 75 % of the cases. Moreover it is particularly characteristic to find local eosinophilia (eosinophiluria) in the urethral exudate or in the urinary sediment. Hyper eosinophilia may be found in about 30% of non-gonorrheal urethritis (LJACHOVICKIJ SOKOLSKIJ et al.) Local eosinophilic reaction is found fairly frequently in hyperergic reactions caused by bacterial allergens. The eosinophilic reaction of the histological picture may add to the establishment of the diagnosis (POWELL)

An indication of the allergic etiology in epididymitis and prostatitis associated with allergic cysto-urethritis may be the finding of eosinophils in the spermogram and in the prostatic secretion (although their number may also be increased in non-allergic conditions of the prostate). In such cases there is a normal or at most slightly elevated eosinophil count at the beginning of the inflammatory process and it is only in the subacute or chronic stage that one encounters a more pronounced eosinophilia (5-10%) (VONDRA AND STELLER)

Small needle like octahedral crystals may be found in the exudate that have a lower refractory power and consequently are not easily observed. These so-called Charcot Leyden crystals occur mainly in hyper eosinophilic exudates such as occur in asthmatic sputum or in the exudate of allergic rhinitis. They are easily observed by examination of the exudate between slide and coverglass.

This could be explained by the fact that the above mentioned crystals probably originate from eosinophils.

### *Prophylaxis Therapy*

Particular attention should be paid in the prophylaxis of allergic genitourinary diseases to the avoidance of the above mentioned iatrogenic sensitization. Close co-operation between allergists and urologists is needed in the therapy of genitourinary allergy. The most important factor is the demonstration of the allergens whereby the organism may be protected. On the other hand, specific desensitization might be instituted, for instance, in the case of microbial sensitization. Although this procedure may give satisfactory results, it should be carried out with utmost caution, since careless administration of large amounts of antigen might lead to severe and even lethal relapses (e.g. pollen, *Rhus toxicodendron* desensitization) (FOX, SARRE AND ROTHER). Other antiallergic procedures may also be used such as nonspecific desensitizing measures (calcium, autogenous blood injections, sodium thiosulfate).

Histamine azoprotein treatment also can give good results. Epinephrine, ephedrine, antihistamines, sedatives and to a lesser extent other spasmolytics could be used with good symptomatic relief in bladder tenesmus and colics. If catarrhal symptoms predominate, calcium, antihistamines, vitamin C, moreover vesical irrigation and instillation with astringents, vasoconstrictors, and antihistamines (zinc sulfate, ephedrine, etc.) may give subjective relief. Care should be taken to avoid the possibility of giving rise to new allergic phenomena by applying local agents. In more severe cases ACTH and cortisone might be taken into consideration.

### *Summary*

I. Predisposing factors in diseases of the male genitourinary tract with an allergic pathological mechanism are: 1. The anatomical structure of the urinary tract: a) abundance of smooth muscle fibres, b) large surface area of the genitourinary mucosa. 2. The excretory function favours contact with allergens. 3. As was shown by animal experiments, sensitization as well as allergic reactions are equally prone to be elicited through the inflamed mucous membrane of the urinary tract. 4. Innervation of the urinary tract. 5. Pathological changes (venous dilatation, anastomoses of the submucosal vessels, mucosal oedema, etc.).

II. Allergic diseases of the genitourinary tract: 1. Allergic urethritis. II. Allergic conditions of the bladder: a) allergic cystalgia, b) allergic cystitis, c) allergic mucous cystitis, d) allergic coarctate, e) rigidity of the sphincter, sclerosis of the vesicular cervix.

3. Allergic granuloma of the prostate. 4. Eosinophilic epididymitis. 5. Allergic spermato-cystitis. 6. Urethral disturbances (spasm, colica)

III. The allergens involved are: a) chemical, b) foods, c) bacterial; endogenous, autoendogenous, heteroendogenous. The allergens may gain access to the site of reaction through body channels, parenterally or topically

IV. The diagnosis can be arrived at only by process of elimination keeping in mind the elaborate demonstration of criteria of an allergic condition (family and personal allergic history, specific skin tests, Prausnitz-Küster reaction, hemoclastic crises, Vaughan's leukopenic index, Storck's thrombopenic test, Coca's pulse rate increase test, eliminatory and exposure tests, possibility of specific desensitization, inhibitory effect or protective neutralization of antihistamines, eosinophilic reaction in the blood, edulata and thioes, eosinophiluria, Charcot Leyden crystals, etc.).

V. It is an important point in the prevention of these conditions to avoid iatrogenic sensitization. Important points in the treatment are: a) avoidance of detected allergens and b) institution of specific desensitization. Other antiallergic (non-specific) desensitizing procedures have an equally good effect. Epinephrine, ephedrine, antihistamines, sedatives, spasmolytics relieve spastic-colic-like episodes. In catarrhal, vesicular or urethral processes, mild astringents, vasoconstrictors, antihistamines in solution are advisable. ACTH, cortisone are rarely indicated.

### Résumé

I. Les facteurs prédisposant aux maladies du système génito-urinaire masculin comprennent un mécanisme pathologique allergique sont: 1. La structure anatomique du système urinaire: a) abondance des fibres musculaires lisses, b) la surface étendue de la muqueuse génito-urinaire. 2. La fonction excrétoire favorise le contact avec les allergènes. 3. On a pu montrer par des essais sur l'animal que la sensibilisation et les réactions allergiques peuvent également se faire jour par la membrane muqueuse caflamée du système urinaire. 4. L'innervation du système urinaire. 5. Des changements pathologiques.

II. Maladies allergiques du système génito-urinaire: 1. Urétrite allergique. 2. Maladies allergiques de la vessie: a) cystalgie allergique, b) cystite allergique, c) cystite allergique muqueuse, d) éosinophilie allergique, e) rigidité du sphincter sclérotique du cervix vésiculaire. 3. Granulome allergique de la prostate. 4. Epididymite éosinophilique. 5. Spermato-cystite allergique. 6. Troubles urétraux (spasme, coliques).

III. Les allergènes en cause sont: a) chimiques, b) alimentaires, c) bactériens endogènes, auto-endogènes, hétéro-endogènes.

IV. On ne peut établir un diagnostic qu'en procédant par exclusion, en gardant en mémoire les manifestations détaillées caractéristiques d'une affection allergique.

V. Si l'on veut prévenir ces affections, il est important d'éviter la sensibilisation iatrogène. Les points importants du traitement sont: a) éviter les allergènes reconnus, b) instituer une désensibilisation spécifique. D'autres méthodes antiallergiques désensibilisantes non spécifiques sont également utiles.

### Zusammenfassung

I. Prädisponierende Faktoren für Erkrankungen des männlichen Urogenitaltraktes mit allergisch-pathologischem Mechanismus sind: 1. Die anatomische Struktur des Harntraktes: a) Viel glatte Muskulatur, b) Große Oberflächegebiete der Urogenital-schleimhaut. 2. Die Ausscheidungsfunktion begünstigt den Kontakt mit Allergenen.

3. Wie Tierexperimente zeigen, können Sensibilisierung und allergische Reaktionen gleich leicht durch die entzündliche Schleimhaut des Harntraktes hervorgerufen werden.  
4. Innervation des Harntraktes. 5. Pathologische Veränderungen.

II Allergische Erkrankungen des Urogenitaltraktes: 1 Allergische Urethritis. 2. Allergische Zustände der Blase ) Allergische Cystalgie. b) Allergische Cystitis. ) Allergisch-schleimige Cystitis. d) Allergische Eosinurie. e) Steifheit des Sphinkter Blasenhalbstarre. 3. Allergisches Granulom der Prostata. 4 Eosinophile Epididymitis. 5. Allergische Spermatocystitis. 6. Ureterveränderungen (Spasmen, Koliken)

III. Die möglichen Allergene sind: ) chemische, b) Nahrungstoffe, ) bakterielle endogen, autoendogen, heterogen.

IV Eine Diagnose ist nur durch Elimination und genaue Kenntnis der Kriterien einer allergischen Erkrankung möglich.

V Zur Vorbeugung ist Vermeidung isogener Sensibilisierung wichtig. Bei der Behandlung sind Vermeidung erkannter Allergene und spezifische Desensibilisierung von Wichtigkeit. Andere antiallergische (nicht spezifische) desensibilisierende Maßnahmen haben ebenfalls gute Wirkung



## Part Two — Deuxième partie — Zweiter Teil

### CHAPTER I — CHAPITRE I — KAPITEL I

#### Male Lecture — Conférence magistrale — Hauptreferat

Durel P.: Urol. Int. 9 306-328 (1959)

### Le traitement des urétrites non gonococciques et de la trichomonase chez l'homme

Treatment of Non-Gonococcal Urethritis and Trichomoniasis in the Male  
Die Behandlung der nicht gonorrhoeischen Urethritis und der Trichomoniasis beim Mann

PIERRE DUREL, Paris, France

Le *Trichomonas Vaginalis* (TV) est un des agents des Urétrites non Gonococciques (U.N.G.) on peut donc être surpris de la distinction, entre U.N.G. en général et Trichomonase, que sous-entend le titre ci-dessus. Cette distinction nous paraît légitime car les urétrites à TV s'isolent de l'ensemble des U.N.G. 1 Parce que le rôle étiologique du TV n'est plus guère discuté alors que l'on est dans l'incertitude pour les bactéries « banales » *l'Hemophilus vaginalis* les P.P.L.O., les virus. 2 Parce que, grâce à de toutes récentes constatations, on peut espérer posséder un traitement spécifique de la trichomonase, ceci s'opposant aux traitements aspécifiques des autres U.N.G.

Bien des publications ont été consacrées au traitement des U.N.G. en général les principales ont été commentées par HARRISS dans son livre classique (1950) les plus récentes se trouvent dans le compte rendu du Colloque que nous avons organisé à Monaco en 1954 sous les auspices de l'Union Internationale contre le Pêril Vénérien et les Tréponématoses, et dans divers articles du *British Journal of Venereal Diseases*. Ces publications sont certainement familières aux spécialistes ici réunis et nous pourrions être bref, pour insister davantage sur les résultats que nous avons obtenus, dans la trichomonase, avec un dérivé de l'imidarole résultats qui nous donnent l'impression qu'une étape vient d'être franchie dans le traitement de cette parasitose.

### A. Traitement des U.N.G. en général

Malgré l'obscurité étiologique ou nous sommes plongés, il est admis que les tétracyclines ou des antibiotiques plus récents tels que l'érythromycine ou la spiramycine guérissent 3 urétrites sur 4. Nous savons bien cependant que de nombreux et sérieux problèmes restent posés.

#### 1 Tendance spontanée à la guérison

Il y a longtemps que ce que l'on appelle en France un «échauffement» a la réputation de guérir tout seul avec le temps. Certains se sont donné la peine de vérifier si cette croyance populaire était fondée.

GARTMAN ET LEBOVITZ (1955) ont suivi, 8 semaines, 106 malades sans les traiter la guérison fut obtenue dans 58,5 % des cas.

FOWLER (1958) a traité des cas, non choisis, par sulfamides + streptomycine, oxytétracycline ou par le citrate de potassium. Au 21<sup>e</sup> jour les pourcentages de guérison (pas de rechute en 3 semaines : ingestion d'alcool reprise des rapports ou passage d'une sonde restant sans effet) sont les suivants (tableau I)

Tableau I

Tendance à la guérison spontanée. FOWLER (1958).

	N. de cas	% de succès
Sulfamides 4 g x 5 jours	141	61,6
Streptomycine 1 g x 2 à 4 jours	37	57,8
Tétracycline 2 g x 4 jours	33	74,2
Citrate de K. 1,5 g	242	62,8

Au 35<sup>e</sup> jour le pourcentage de succès avec le citrate de K. atteignit 78,7%. L'auteur considère que l'alcalinisation des urines n'eut aucun rôle et conclut que le citrate de K. peut être considéré comme un placebo pour lui, un résultat n'est donc significatif que s'il est supérieur à celui du citrate de K. De tels chiffres rendent évidemment prudent pour l'estimation des résultats d'une thérapie car les meilleurs antibiotiques ne donnent guère mieux que les pourcentages précédents.

DOYLE, GILL ET LAIRD (1957) sont cependant loin d'atteindre les mêmes chiffres par la prescription du seul citrate de potassium. 21 jours après le début du traitement, ils avaient 3% d'aseptement par le citrate de K. contre 36% par l'oxytétracycline. En considérant

comme guéris les malades non revenus, les chiffres deviennent, respectivement, 34% et 93%. Ces résultats sont d'ailleurs critiqués par FOWLER et il serait souhaitable que l'exact pourcentage il U.N.G. pouvant guérir spontanément soit bien établi.

De toute façon, lorsqu'un traitement, local ou général, raccourcit la durée d'une U.N.G. ceci est un évident bénéfice sur le plan épidémiologique et personnel.

## 2 *Traitement local ou général?*

Il y a quelques dizaines d'années, les gonococcies prolongées, les urétrites post-gonococciques et les urétrites non gonococciques étaient mal différenciées. Nous ne disposions que des seuls traitements locaux et, après quelques semaines (ou mois) nous arrivions à guérir nos malades. La gonococcie est maintenant facile à guérir mais, pour le reste, les vieux traitements qui avaient fait leur preuve ne sont pas à négliger.

L'enseignement de notre Maître JANET est toujours valable. En 1951 CUILLERET ET PELLERAT soulignaient la permanente actualité des grands lavages, uréthro-vésicaux, avec le mélange permanganate de K et oxycyanure d'Hg. Ceci ne doit pas être oublié. PREBLES (1957) reste fidèle à l'oxycyanure d'Hg au nom des résultats suivants (tableau II).

*Tableau II*  
Valeur du traitement local. PREBLES (1957).

	Absence de pus urétral, urine claire au 15 <sup>e</sup> jour	
	N° de cas sur	Succès
Erythromycine 800 mg x 5 jours	70	60 %
Streptomycine 1 g + Sulfathiazol 4 g x 5 jours	93	76 %
Lavages oxycyanure d'Hg au 1/8000 x 3 à 7 jours	73	85 %

Chez les marins de Liverpool, il était difficile de prolonger la surveillance au delà du 15<sup>ème</sup> jour. Il est probable que les résultats auraient été moins favorables aux seuls lavages si le contrôle avait été effectué au 2<sup>ème</sup> mois. Il ne faut pourtant pas méconnaître les possibilités du traitement de JANET.

Maintenant, les dispensaires antivénéériens ont simplifié leur matériel et il n'y a guère que dans les centres importants que les grands lavages puissent continuer à être prescrits. Pour nous, c'est bien souvent — avec les fulgurations urétroscopiques — «la dernière chance».

D'autres traitements locaux doivent rester à l'esprit installations d'Argyrol ou — avec prudence — de nitrate d'argent.

Les crayons de JANET ont été rayés avec les bougies de Furacin nous en avons eu quelques succès.

Nous regrettons de n'avoir pas étudié les possibilités des vaso-constricteurs.

BELLAFONX (1953) obtient 20 amèchements sur 28 cas par des instillations locales du mélange «*Prisma*»/Cibazole. KOLACEK (1957) instille un mélange plus complexe tétracycline/*Prisma*/benzocaine/hyaluronidase dans une solution de méthylcellulose. Nous serions heureux de savoir si les Urologues présents ont l'expérience de ces traitements.

*Nous ne pensons pas que le traitement local puisse suppléer le traitement général mais il serait injuste de l'oublier pour les cas résistants.*

### 3 Traitement général

De nombreuses publications proclament l'activité des antibiotiques dans les U.N.G.

Le travail systématique de WILLCOX permet une classification ses derniers résultats sont les suivants (tableau III).

Tableau III  
Activité comparée des antibiotiques, WILLCOX (1957).

	Dose par cure	N. de cas traités	% d'amèchement
Spectamycine	6 g	34	84,8
Oxytétracycline	5-6 g	82	84,1
Tétracycline	6 g	127	83,5
Chlortétracycline	5-6 g	108	81,5
Spiramycine	10-20 g	36	77,8
Erythromycine	6 g	85	72,9
Streptomycine	2-4 g	58	62,1
Sulfamides	20-28 g	53	60,4
Pénicilline	1 3,6 mega U	63	60
Chloramphénicol	5-6 g	37	59,5
Aminotétrazole	1,8-2,1 g	45	51,1
Novobiocine	6-12 g	36	44,4
Placebo	—	22	21,8

Beaucoup d'autres auteurs donnent également la première place aux antibiotiques du groupe tétracycline. Il ne s'agit cependant que d'estimation très générale parce que les aspects cliniques des U.N.G. sont très différents les uns des autres, et qu'à ces différences d'aspect correspondent sans doute des différences de sensibilité aux traitements.

Certains auteurs ne donnent leurs chiffres que pour les uréthrites franches, de première atteinte, d'autres donnent les chiffres

globaux, couvrant aussi bien l'urétrite type Waelach que la petite sécrétion muco-purulente matinale.

Les résultats sont donc difficiles à comparer entre eux et nous devons essayer lors du présent Colloque, de mettre au point une méthodologie utile à l'exploitation de nos résultats.

Voici quelques chiffres

GARTMAN ET LEBOVITZ, dans leur très intéressante étude, ont eu avec la pénicilline 41,9% de guérison, avec la streptomycine 47 1% (alors qu'ils avaient 58,5% de guérison sans traitement, en 8 semaines) avec le chloramphénicol 57 4% dans les urétrites bactériennes et 100% dans les urétrites abactériennes, avec la chlortétracycline 79 4% avec l'oxytétracycline 70 2%

DOYLE, GILL ET LAIRD (1957) ont 93% de bons résultats avec 4 g d'oxytétracycline et 81% avec 3 g de streptomycine + 15 g de trisulfamides.

JELINEK (1957) a 62% d'assèchements avec 4 g de tétracycline 77% avec une cure de 5 à 7,5 g d'oxytétracycline, 70% avec 5 g de streptomycine 78% avec 1 g de streptomycine + 25 g de trisulfamides, 60 % avec seulement 25 g de trisulfamides.

On voit que la streptomycine, surtout si elle est associée aux sulfamides, ne se place pas loin des tétracyclines et LYALL (1953) avait déjà insisté sur cette action combinée.

La question peut également être envisagée sous l'angle des incidents certains malades se plaignent de nausées et surtout de phénomènes diarrhéiques après tétracyclines personnellement, nous ne donnons des tétracyclines qu'après échec d'autres antibiotiques.

On a signalé des hypoacouïes durables après de très petites doses de streptomycine d'autre part et surtout, d'après notre expérience, beaucoup de malades ne prennent pas les comprimés de sulfamides qu'on leur prescrit.

C'est pour ces raisons que nous nous sommes intéressés (1955) à l'étude de la spiramycine, antibiotique découvert en France en 1954 par PINNERT-SINDICO NINET ET PREUD'HOMME.

Notre dernière statistique est celle qui a été publiée dans notre livre écrit avec A. SIBOULET sur les «Suppurations uréthro-génitales»

Notre posologie (peut-être inutilement élevée) est malheureusement coûteuse mais l'antibiotique est très bien toléré et c'est un élément important pour le traitement de maladies bénignes comme sont les U.N.G

*Tableau IV*  
 Résultats de la spiramycine (*Rovampine*) DUREL ET SCHOLEY (1959)  
 4 g par jour pendant 5 jours.

	Nombre de cas	Guérison apparente	Amélioration	Echec
Urétrite subaiguë franche	23	17 (73,9 %)	2	4
Goutte purulente matinale	69	44 (63,6 %)	9	16
Goutte muco-purulente matinale	72	41 (56,9 %)	8	23
Total	164	102 (62,2 %)	19	43

Comme on l'a vu plus haut, avec la même posologie, WILLCOX (1956) sur 36 cas, a obtenu 77 4% de bons résultats. Plus récemment (1958) cet auteur a donné ses chiffres pour la spiramycine selon 3 schémas 4 g par jour  $\times$  5 jours-2g  $\times$  5 jours-2g  $\times$  6 jours - 123 malades furent suivis (93 plus de 15 jours) il y eut 98 bons résultats (79 7 %) *sans différence significative entre les trois posologies*

SYLVESTRE ET ETHIER (1957) dans les mêmes conditions, ont eu 24 guérisons sur 31 malades (77 4%)

Cet antibiotique est très employé, en France, dans les U.N.G. (et également dans la gonococque pour diminuer le nombre des urétrites post-gonococciques)

La *Sigmatomycine* (tétracycline HCl + *Oxolindomycine*) a été employée avec de très bons résultats par WILLCOX (voir tableau III) et par Oates (1958) qui donne 250 mg toutes les 6 heures pendant 5 jours (= 5 g)

#### 4 Classification des cas

Nous pensons que le traitement des U.N.G. doit être étudié avec une méthode plus rigoureuse, en distinguant l'urétrite subaiguë franche, la goutte nettement purulente, la sécrétion muco-purulente pour chaque catégorie, il faudrait estimer les chances de guérison spontanée. Il faudrait également distinguer les premières atteintes des récidives.

Maintenant que la question est dégrossie, il nous semble que nos efforts devraient être dirigés de ce côté. Les remarques, à ce sujet, de GARTMAN ET LEIBOVITZ (1955) de MAYNE (1957) de HANDFORTH (1958) sont dignes d'intérêt.

Il conviendrait également de rechercher si, comme le pensent MORTON ET READ (1957) les récidives sont moins fréquentes dans les cas qui ont un peu duré, plutôt que dans ceux dont les antibiotiques ont «interrompu» l'évolution (auto-vaccination?)

### 5. *Traitement du couple*

Nous sommes toujours dans l'ignorance des causes des U.N.G. et ceci limite les recherches épidémiologiques cependant, il semble qu'il y ait avantage à traiter le couple *simultanément*, comme y insiste MACFARLANE (1958)

### 6 *Prix de revient du traitement*

Les U.N.G. coûtent maintenant à la collectivité bien plus que la gonococcie le traitement est long les antibiotiques sont coûteux, ces malades deviennent facilement des psychiques tout cela représente un important budget et l'on comprend ceux qui, comme JELINEK (1957) mettent la question sur ce terrain.

### 7 *Traitement selon l'étiologie*

A part le cas de la trichomonase et malgré les recherches de nombreux spécialistes, nous ne sommes toujours pas instruits des causes des U.N.G. et nos traitements sont toujours à l'aveugle et peu dépendants des étiologies prouvées ou supposées.

MAYNE (1957) obtient, avec la tétracycline, 75% de bons résultats dans les U.N.G. *abacifermes* contre 56.6% dans les urétrites *bactériennes* cette distinction mériterait d'être travaillée.

Une intéressante conférence sur les PPLO s'est tenue à la New York Academy of Sciences en Janvier 1959 les travaux de KLINE BERGER NOBEL, de DIENES, d'EDWARD de MORTON de RUTZ, de MOUTARDIER, de VIGOUROUX et de leurs divers collaborateurs, sont pleins d'intérêt sur le plan de la bactériologie générale mais ont encore peu de résonance thérapeutique. Les PPLO sont souvent des commensaux des germes banaux et du gonocoque la plupart des souches humaines sont résistantes à l'érythromycine (ROBINSON 1959)

Personnellement, nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre la clinique et la présence des PPLO ceci est aussi l'avis de SHEPARD (1954) de ROCKL et coll. (1955)

La question des virus (*chlamydozoen uculo-génitale*) vient d'avoir de nouveau la vedette avec un très intéressant travail de JONES, COLLIER ET SMITH (1959) qui vérifient les anciennes constatations de LINDYER et ont réuni, en série, la culture sur embryon de poulet

et l'inoculation au babouin. Ceci n'a pas encore eu de corrélaire thérapeutique mais ne manquera certainement pas d'en avoir.

Il semble bien que, dans quelques cas, le *Candida Albicans* puisse être réellement pathogène pour l'urètre masculin, comme l'ont déjà signalé COURTS (1948) HARKNESS (1950) AUCKLAND (1957) et FOWLER (1958). Lorsque l'atteinte est surtout balanique, la nystatine locale est généralement très active. En cas d'atteinte urétrale, l'action de la nystatine ou de la Trichomycine nous paraît plus douteuse. Nous avons en traitement, depuis plusieurs mois, une uréthrite à *Candida albicans* qui résiste à tous nos efforts.

### 8 Traitement des complications

Nous ne pouvons parler que du syndrome uréthro-conjonctivo-synovial appelé «de Reiter». Pensant au lien avec l'uréthrite et à l'action des antibiotiques dans celle-ci, nous avons tout essayé tétracycline, streptomycine spiramycine, etc. pour confirmer le pessimisme de FOWLER ET KNIGHT (1956). On se souvient que ces auteurs font état de 75 cas personnels dont 2 seulement concernaient des femmes. Le syndrome fut donc 36 fois plus fréquent chez l'homme, fait d'ailleurs classique. Aucun malade n'avait des antécédents récents de troubles dysentériques ou de gonococcie. Dans tous les cas il y avait uréthrite + atteinte inflammatoire d'au moins une articulation. Dans 22 cas, il y avait des symptômes oculaires dont 5 avec manifestations cutanées. En outre, ces manifestations cutanées furent observées dans 17 cas sans atteinte oculaire.

Cinq malades furent laissés au lit sans traitement et guérirent en 2 à 11 semaines. Les 70 autres reçurent divers traitements.

Pour les antibiotiques, les résultats furent les suivants

Tableau V

Antibiotiques et Synd. U.C.S. (FOWLER ET KNIGHT 1956).

Pénicilline	2 à 5 millions U	en tout.	0 guérisons/13 cas
Streptomycine	3 à 25 g	en tout	3 guérisons/20 cas
Chloramphénicol	8 à 10 g	en tout	1 guérison/5 cas
Tétracycline	8 à 24 g	en tout	5 guérisons/28 cas
Sulfathiazol	20 g	en tout	4 guérisons/27 cas

Il est intéressant de noter que plusieurs malades avaient été traités par les antibiotiques à la phase d'uréthrite et que le syndrome U.C.S. apparut cependant.



La pyrétothérapie par vaccin T A.B intraveineux ou vaccin antigonococcique (6 à 10 accès en 10-20 jours) fut plus active inefficace dans 9 cas, elle amena une amélioration fonctionnelle dans 36 cas (dont 14 guérisons après une seule série) Le *Nosor sténobenzol* les antihistaminiques, les sels d'or furent pratiquement inefficaces.

Les salicylates, l'aspirine, la butazolidine eurent une action calmante mais seulement suspensive.

L.A.C.T.H. ne fut employé que dans 4 cas il fut sans action dans deux cas dans un autre, il fit cesser les signes articulaires et arrêta la kératodermie (le tout reprit après arrêt du traitement) dans le dernier l'action fut immédiate et à peu près complète.

La présence à ce Colloque des Drs. CATTERALL - qui a étudié les rapports de l'uvéite avec les U.N.G. (1958) - GONKA - qui a suivi l'évolution de 185 cas de syndromes U.C.S. (1958) - et FOWLER, nous apportera certainement de nombreux éclaircissements.

Les cas de syndrome U.C.S. sont actuellement assez fréquents en Algérie les cas sérieux sont traités à l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce à Paris et nous avons suggéré au Pr Darbon de nous faire part de son expérience, dans une communication s'ajoutant à notre programme celle-ci montre que les sels d'or ont eu une réelle activité.

### 9 Position personnelle actuelle pour le traitement des U.N.G.

Puisque nous avons l'honneur de présenter le rapport d'introduction sur le traitement des U.N.G. nous voudrions attirer l'attention sur quelques points pouvant - peut-être - servir d'éléments de discussion.

a) Nous pensons qu'il est temps de considérer les formes cliniques lorsque l'on parle de l'action de tel ou tel traitement et proposons de distinguer

- l'urétrite subaiguë franche, amicrobienne, type Waelach
- l'urétrite subaiguë microbienne
- la goutte purulente matinale, amicrobienne
- la même avec présence de bactéries
- la sécrétion muco-purulente récidivante
- les complications.

b) Il est fort important de continuer à étudier la tendance spontanée à la guérison de ces différents aspects cliniques mais ceci

ne doit être fait que dans un but d'étude et la pratique du «laisser couler» ne nous paraît pas à conseiller

c) Deux types de traitement pourraient être recommandés, en routine

- Une injection de 1 g de streptomycine, pendant 5 jours, + 4 g de sulfathiazol ou de mélange de sulfamides par jour
- Erythromycine (2 g par jour = 10 dragées) ou spiramycine (3 g par jour = 12 comprimés) ceci pendant 5 jours et lorsque les conditions économiques le permettent.

d) En cas d'échec tétracycline 1,5 g par jour pendant 4 jours

e) En cas de nouvel échec grands lavages uréthro-vésicaux ± traitements urétroscopiques.

f) Il serait intéressant de voir si de petites doses (1 g par jour) de sulfaméthoxypyridazine (*Kymex*, *Sultrin*) peuvent remplacer les «vieux» sulfamides.

Bien entendu, nous n'avons pas la prétention d'enfermer dans des limites aussi strictes le traitement d'affections si diverses et si mystérieuses, mais il nous faut bien présenter une ébauche aux critiques des éminents Collègues qui se trouvent ici rassemblés.

## B. Traitement de la trichomonase chez l'homme

Comme nous l'avons dit plus haut, la *Trichomonase* s'est avérée de plus en plus comme cause des U.N.G.

De nombreux travaux indiquent la fréquence de cette étiologie, fréquence qui dépend d'ailleurs des procédés de recherches pour nous, le procédé de choix - surtout chez l'homme ou le TV est peu mobile - est la culture. Tous les chiffres publiés ont été très attentivement rassemblés dans le compte rendu du Colloque de Reims, en particulier par BAUER et par KUCERA. HARKNESS ET KING (REIMS, 1957) trouvent le TV 50 fois dans 326 U.N.G. (= 15,3%) FEO, VARANO ET FETTER (1956) 31/75 U.N.G. (= 41%) JIRA (REIMS, 1957) sur 1961 cas d'urétrite, gonococcique ou non, trouvent le TV 172 fois (= 8,7) nous-même (1959) 79/811 cas d'U.N.G. (= 10,4%)

Le TV peut être trouvé chez l'homme apparemment sain (COUTTE ET SILVA INZUNZA, REIMS, 1957) aussi bien que dans une urétrite aiguë, d'allure gonococcique. Ceci souligne le caractère facultativement pathogène du TV son rôle pathogène, on le sait, a même été mis en doute la question paraît maintenant réglée, en parti-

culier par les arguments suivants 1. les partenaires des hommes atteints d'urétrite à T V sont, pratiquement constamment, atteints de vaginite à T V (PERJU 1957 BEDOYA, 1959 etc.) et la guérison n'est assurée que lorsque le couple n'héberge plus de parasites. 2. les inoculations (TRUSSEL, HEMELTINE, WALTERS, BAUER, LANCELEY et McENTEGART etc.) ont créé urétrite ou vaginite.

Tout en reconnaissant le pouvoir pathogène du T V quelques auteurs ne s'en inquiètent pas trop, tout au moins pour l'homme, en soulignant la *tendance spontanée à la guérison de l'urétrite à T V., chez l'homme comme chez la femme*.

DEPOOTER (1959) considère que l'urine est toxique pour le T V et ceci expliquerait la guérison spontanée de l'urétrite.

Nous n'avons pas constaté une telle action toxique. Voici par exemple, un protocole (avec Mme le Dr ROIRON)

De l'urine normale, fraîchement émise, été ajoutée à doses croissantes au milieu de culture habituel ensemencé avec 1 ml de suspension de T V vivants. Les tubes ont été mis à l'étuve à 37° et examinés 3 jours après. Un nouvel examen au bout de 6 jours permit de constater la bonne vitalité des T V dans les premiers 6 tubes.

Tableau VI  
Absence d'influence de l'urine sur la pousse du T V

	Témoin	Dilutions de l'urine						
		1/10	2/10	3/10	4/10	5/10	6/10	7/10
Milieu nutritif	9 ml	8 ml	7 ml	6 ml	5 ml	4 ml	3 ml	2 ml
Urine normale	0	1 ml	2 ml	3 ml	4 ml	5 ml	6 ml	7 ml
Suspension de T V	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Pousse au 3ème jour	+++	+++	+++	+++	++	++	—	—

Il semble que l'absence de pousse dans les deux derniers tubes s'explique par la trop grande dilution du milieu nutritif.

Le caractère pathogène facultatif (qui ne semble pas dû à des différences de souches) suppose l'intervention de facteurs favorisants infection bactérienne concomitante, état hormonal etc. des variations dans ceux-ci font comprendre les guérisons sans traitement. Notre collaborateur CL. SOREL y insistait dès 1952 cependant, nous croyons que cette guérison spontanée n'est ni habituelle ni rapide. Nous avons eu de nombreux malades qui ont eu des écoulements avec T V pendant des années (maximum 18 ans!) évidemment il y a eu des phases d'accalmie et probablement des réinfections avec la femme non guérie mais nous avons connu des malades, devenus phobiques et s'abstenant de tout rapport sexuel pendant des mois et gardant leur urétrite.

Cet avis est d'ailleurs partagé par de nombreux spécialistes FEO VARANO ET FETTER (1956) observèrent 7 cas sur 75 (9,3%) qui durèrent de 6 à 20 mois HARKNESS ET KING (1957) JIRA (1957) NICOL (1958) tout en admettant la guérison spontanée dans quelques cas, insistent sur la nécessité du traitement et souhaitent des traitements plus rapidement actifs que ceux que nous connaissons.

Il faut également faire état de deux autres arguments 1. laisser un malade « couler » favorise une anxiété qui peut prendre une réelle importance morbide. 2. dans bien des cas la trichomonase est une maladie vénérienne ne pas traiter fait donc courir un risque à la partenaire.

*Pour toutes ces raisons nous considérons que l'urétrite (masculine et féminine) doit être traitée*

*Quel traitement ?*

•

Le T V est, très habituellement, un parasite local le problème de son « ascension » a souvent été évoqué chez la femme (GAUDIN FROY 1957 PALMER, DE BRUX ET PROUST 1957 etc.) Il l'a été moins chez l'homme

Le fait de trouver des T V après lavage de l'urètre suivi de massage prostatique est une *présomption* de l'extension extraurétrale du T V mais on peut aussi penser que le parasite a été ramassé, au passage, dans l'urètre. ANKAKI a vu, en dehors de toute urétrite et lors de l'examen de spermes, T V et spermatozoïdes mélangés d'une manière homogène. Une démonstration irréfutable a été apportée par HEUTEL qui, au Colloque de RENNES, nous a montré des coupes d'épididyme où l'on voyait nettement le parasite dans les voies génitales.

*La T V dépasse sans doute rarement l'urètre mais dans une telle éventualité le seul traitement local ne peut être satisfaisant.*

*Tentatives de traitement par voie générale*

On cite quelques rares essais par le novarsénobenzène ou l'acé tarbone, par l'émétine, par l'iodure de potassium et surtout par la mépacrine (*Alubren, Quinacrine*)

HAMMER, DE GROAT ET MAO GREGOR (1954) donnent, *per os* 800 mg par jour de mépacrine pendant 7 à 21 jours dans 4 cas où le T V avait été constaté après massage prostatique, celui-ci dis-

parut. KEUTEL (1959) combine ce traitement avec le traitement local.

Ces dernières années l'attention a surtout été fixée sur certains antibiotiques et sur des dérivés de l'amino nitrothiazole. A notre connaissance, rien de bien particulier n'a été publié depuis le Colloque de RENNES nous serons donc très bref, pour insister davantage sur ce que nous avons obtenu avec un dérivé de l'imidazole (8829 R.P.) dont nous avons commencé l'étude clinique en 1958.

Les tétracyclines (in PUCCINELLI, 1957) ont été étudiées en particulier par PATIALA ET VARA. JIROVEG (1957) cite la Thiolutine CHAPPAS (1957) la Gramucidine et l'Endomycine. Comme on le sait, c'est surtout la Trichomycine, isolée par HOSoya en 1951 qui fut proclamée active dans la trichomonase.

### *Trichomycine*

*In vitro* l'action de l'antibiotique est bien établie. BERTRAND (1957) la constate pour des concentrations de 5 à 12 mcg/ml. CATTERALL (1957) pour des concentrations de 50 à 500 unités/ml, à la 6ème et à la 24ème heure.

*In vivo* l'antibiotique, d'après HOSoya, a également une nette activité.

CATTERALL (1957) a examiné le *pouvoir trichomonocide du sérum et de l'urine* le traitement était de 300 000 unités chaque jour pendant 14 jours le sérum, au milieu et à la fin du traitement (6 sujets) l'urine, à la fin du traitement (8 sujets) n'eurent pas d'action sur la pousse du T.V.

Pour l'usage thérapeutique buccal le produit, on le sait, est présenté en dragées de 20 000 unités.

Chez l'homme CATTERALL ET NICOL (1957) trouvèrent une cure de 300 000 U par jour pendant 14 jours inefficace chez 6 sujets sur 6 ces auteurs pensent que l'antibiotique est inactivé dans l'organisme.

BEDOYA ET FERRANDEZ-ORTEGA (1957) n'eurent pas plus de succès, chez deux sujets, avec 150 000 U pendant 10 jours.

La dernière communication de MAGARA ET AMINO (RENES, 1957) ne précise pas distinctement s'il s'agissait d'hommes ou de femmes la Trichomycine s'est montrée active, *per se* à des doses totales de 1 à 2 000 000 d'unités.

Avec SIBOULET nous avons essayé l'antibiotique chez 17 hommes avec une posologie qui allait de 100 à 500 000 unités par jour  $\times$  5 à 10 jours. Aux hautes doses, il y eut quelques troubles digestifs. Nous avons observé 11 échecs totaux. Chez trois autres malades, l'urétrite persista mais les T V ne furent plus retrouvés à la culture (malades non revus). Il y eut une guérison franche et durable.

Chez la femme les opinions sont également partagées le produit est actif pour les auteurs japonais inactif pour CATERALL ET NROOL ainsi que pour BEDOYA.

### *Aminitrazole*

Comme le rappellent CAVIER et coll. (1957) l'amino-2 nitro-5 thiazole fut d'abord utilisé dans diverses maladies parasitaires des oiseaux.

BURNEY ET COPP étudièrent, chez l'animal, certains dérivés de l'aminotrothiazole, dont le dérivé formylé fut utilisé localement chez la femme.

CUCKLER, KUPFERBERG ET MILLMAN (1955) découvrirent l'action, *in vitro* et *in vivo* du dérivé acétylé l'acétamido-2 nitro-5 thiazole, nom générique : aminitrazole aux U.S.A. acimtrazole en Allemagne, France et Angleterre (*Trithén, Trichered Gymsfon*)

*In vitro* les travaux de CUCKLER et coll. furent récemment confirmés par CAVIER et coll. et par CATTERALL.

CAVIER, SAVEL ET RUCARD (1957) fixent aux concentrations suivantes les taux d'aminitrazole capables de tuer une suspension de 500 T V /ml

- 30 mcg/ml après un contact de 24 heures
- 100 mcg/ml après un contact de 6 heures
- 300 mcg/ml après un contact de 2 heures
- 500 mcg/ml après un contact de 1 heure.

A une concentration de l'ordre de 1 mcg/ml sur une culture de 100 T V /ml, l'aminitrazole se montre trichomonastatique les subcultures ne réussissent pas.

Pour CATTERALL (1957) le produit a été montré trichomonacide en 1 heure à 5 mg/ml, en 6 heures à 500 mcg/ml, chiffres plus élevés que ceux de CAVIER et coll.

*In vivo* l'action du produit fut surtout étudiée chez la souris. SCHNITZER et coll. (1950) puis LYNCH et coll. (1955) avaient montré que l'injection de trichomonas dans le tissu sous-cutané de la

souris abondissait à des abcès permettant l'étude de drogues anti-trichomonas. COCKLER et coll (1955) inoculèrent le *tr foetus* par voie intra péritonéale et appliquèrent, avec succès, l'aminotrozole par voie buccale ou péritonéale. Trois guenons avec une vaginite à T V furent traitées par voie buccale et la guérison fut observée pour l'une d'elle par ce seul traitement oral.

Le pouvoir trichomonacide de l'urine et du sérum fut également étudié par CATTERALL (1957) Bien que l'aminotrozole puisse être détecté dans l'urine et dans certains tissus (cité par TRIÉRY 1957) l'urine de 10 sujets ayant reçu 300 mg par jour pendant 10 jours ne fut pas active sur les cultures de T V chez 4 sujets, au cours ou à la fin du traitement, le pouvoir trichomonacide du sérum ne fut pas augmenté.

Pour l'usage humain, l'aminotrozole, on le sait, est présenté - pour l'administration par voie générale - sous forme de dragées à 100 mg

Chez l'homme PERL, GUTTMACHER ET RAGGAZONI (1955) trouvèrent des T V dans le sperme de 28 hommes dont les femmes avaient une vaginite à T V Ces hommes furent traités par voie buccale 10 ne furent pas revus, les T V ne furent pas retrouvés chez les 18 autres 16 après une cure, 2 après deux cures de 300 mg par jour  $\times$  10 jours.

CATTERALL ET NICOL (1957) utilisèrent la même posologie chez 6 hommes mais sans succès. MRS BARNES (1957) fut «désappointée» par ses essais préliminaires.

Chez la femme le produit est actif par voie vaginale mais, par voie orale exclusive, il ne semble avoir donné des résultats intéressants (35%) qu'à PERL et ses coll (1955) et à BRÉT (1957) qui, après 300 mg par jour pendant 5 jours, voit le T V disparaître chez 15 femmes sur 25 (= 60%) Les essais ultérieurs départageront les divers auteurs.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle de l'aminotrozole

#### *Dérivé de l'imidazole 8823 R.P*

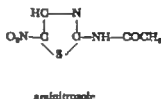
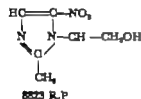
HORIE (1956) a fait connaître les propriétés trichomonacides de l'azomycine (nitro-2 imidazole) découverte par NAKAMURA (1955)

COMAR ET JULOU (1959) ont retrouvé l'action de ce dérivé en cherchant des antibiotiques actifs contre le T V et ceci les a amenés

à sélectionner un autre dérivé, moins toxique et plus actif 1 (hydroxy-2 éthyl) 1 méthyl 2 nitro-5 imidazole ou 8823 R.P. Nous rappellerons leur étude expérimentale, comparative avec l'azomycine et l'aminotrosole, et qui nous a conduit à entreprendre l'étude clinique.

### Formules

Les formules des trois produits sont les suivantes



### Toxicité

Le tableau ci-dessous indique la toxicité trouvée, chez la souris, après administration buccale

Tableau VII

Toxicité du 8823 R.P. pour la souris (COMAR et JULOU, 1959)

	8823 R. P	azomycine	aminotrosole
Dose létale 50 % (dose unique)	4500 mg/kg/p.o.	150	630
Dose quotidienne maximum tolérée (3 jours d'administration)	2500 mg/kg/p.o.	50	200

En toxicité chronique (un mois) *per os* rien n'a été noté chez le rat à 50 mg/kg/jour ou chez le chien à 100 mg/kg/jour. Les examens fonctionnels ou hématologiques n'ont montré aucune anomalie.

Le produit est bien toléré par la cornée et le derme du lapin.

### Activité in vitro

Les concentrations minimum capables de tuer 99 % des T V en 24 heures furent

Tableau VIII

Activité in vitro, 24 heures de contact.

8823 R.P	1/400 000 (= 2,5 mcg/ml)
azomycine	1/25 000 (= 40 mcg/ml)
aminotrosole	1/75 000 (= 13 mcg/ml).



*Activité in vivo*

La technique de LYNCH et coll., déjà résumée fut utilisée. Les souris furent traitées dès l'inoculation et pendant les 4 jours suivant l'inoculation hypodermique des T V puis sacrifiées au 7ème jour

Tableau IX

Doses totalement protectrices en mg/kg, per os et par jour (COBAN ET JULOU).

8823 R.P	12,5
azoxycine	50
aminotriazole	100

*Recherches complémentaires*

Le 8823 R.P. s'est montré sans action sur le lactobacillus de DODERLEIN m - malheureusement - sur le *Candida albicans*. Nous avons vérifié, avec L. J. BOREL, qu'il était sans action sur les spermatozoïdes de cobaye ou de lapin.

*Pouvoir trichomonacide de l'urine ou du sérum*

Avec Mme ROUBON et L. J. BOREL, nous avons étudié le passage du 8823 R.P. dans l'urine et le sang après avoir absorbé une dose buccale unique de 500 mg

Tableau X

Pouvoir trichomonacide après ingestion d'une dose de 500 mg, per os.

Heures après l'ingestion	Soyez	Dilutions finales de l'urine				Titres
		1/10	1/100	1/1000	1/10000	
0 à 2	R	-/-/-	+++/-/±	+++	+++/-/+++	
	B	-/-/-	±/-/-	-/+ ++	+++/-/+++	+++
	D	-	-	-	++	
2 à 4	R	-/-/-	-/-	-	+/-/++	
	B	-/-/-	-/-/-	-/-	+/-/±	+++
	D	-/-	-	-	+++	
4 à 6	R	-/-/-	-/-	-/-	+++/-/++	+++
	B	-/-/-	-/-	-/±	++	
6 à 9	R	-/-/-	-	±	+++	+++
	B	-/-/-	-	-	-	
Dilutions finales du sérum						
		1/10	1/100	1/1000		
1 heure	R	-	++			+++
	D	-	++	++		
2 heures	R	-	++			
	D	-	++			
5 heures	B	±/±	±/±	±		+++

Les traits obliques séparent les différents essais effectués.

*Ce tableau permet une importante conclusion.* le 8823 R.P rend le sérum trichomonacide à la dilution de 1/10 pendant 3 heures au moins et confère la même propriété à l'urine pendant plus de 4 heures pour des dilutions de 1/100 à 1/1000

\*

Pour l'usage humain, le produit est présenté\* actuellement, pour la voie orale, en comprimés à 250 mg (en outre comprimés gynécologiques à 500 mg et gelée urétrale à 5%)

Nous avons commencé nos essais au début de l'année 1958 et avons communiqué nos premiers résultats, masculins et féminins, avec Mme ROIRON, A. SIBOULET ET L. J. BOREL en Janvier 1959

Etant donné le titre de notre exposé, nous parlerons essentiellement de nos résultats masculins.

### *Etude clinique du 8823 R.P*

#### *Méthode*

Au début de nos essais, nous avons employé le 8823 R.P dans les U.N.G même si nous n'avions pas trouvé de T.V

Au total, vingt-sept hommes ont été traités

T.V non constatés      14 cas

T.V constatés          13 cas.

Ces malades étaient sujets soit envoyés par nos Collègues au Centre d'Etude des U.N.G (Institut Alfred Fournier) soit adressés à la Clinique Urologique de la Faculté (Professeur B. FEY Hôpital Cochin) et vus par notre ami et collaborateur le Dr SIBOULET soit examinés, en ville, par celui-ci.

La plupart de ces malades, nous furent envoyés par des Urologues, après échec des traitements antérieurs.

Sauf deux Nord-Africains, tous les consultants étaient de race blanche les âges extrêmes ont été 21 et 55 ans.

Le diagnostic parasitologique et les contrôles de l'action du traitement étaient faits par examen de la sécrétion urétrale, après coloration au May-Grünwald-Giemsa et par culture sur le milieu mis au point par Mme ROIRON et Mlle CHAMPANHET (1958) dans notre Service. Nous considérons que la recherche du T.V sur préparation humide est peu satisfaisante chez l'homme car le parasite s'y montre peu mobile.

Pour les contrôles de guérison, les mêmes recherches étaient effectuées après massage prostatique et, parfois, après centrifugation des urines.

La *posologie* (voir tableau) fut généralement de 500 mg *per os* par jour 10 jours de suite un comprimé de 250 mg le matin un autre le soir. Assez souvent, le premier jour la dose fut de 200 mg\* pour tâter la tolérance digestive.

Nous avons également employé une gelée à 5% soit pour application intra urétrale après miction, soit en application externe en cas de balanite (cette gelée, précieuse en cas de balanite nous paraît sans grande utilité pour le traitement endo-urétral)

### Résultats

*Tableau XI*  
Résultat du 8823 R.P. *per os*, dans l'urétrite masculine à T V

No.	Antécédents de l'urétrite	Traitement en mg jours	Réaction	Résul
1 (B. 341)	6 ans	4 à 800 x 7 puis 5 à 800 x 17	Assèchement temporaire. Assèchement	1 mois
2 (G. 393)	7 mois	500 x 8	T V disparus. Ecoulement persiste, intermittent	11 mois
3 (B. 400)	?	500 x 20	Urètre sec	40 jours
4 (B. 445)	1 an	800 x 10	Urètre sec	1 mois
5 (P. 461)	1 an	2 à 500 x 10	Urètre sec	4 mois
6 (N.S. 40)	?	500 x 8	Urètre sec	6 mois
7 (H.S. 34)	2 ans	2 à 500 x 10	Urètre sec	3 mois
8 (R.S. 43)	6 mois	+ gelée (irritation) 2 à 500 x 10 idem	Rechutes Guérison apparente	8 mois
9 (B.S. 42)	2 ans?	500 x 8	Urètre sec	11 mois
10 (P.S. 30)	1 mois	500 x 8	Urètre sec	6 mois
11 (A.S. 38)	1 an	2 à 500 x 10	T V disparus. Ecoulement persiste	2 mois
12 (R.S. 44)	2 ans	2 à 500 x 10	Urètre sec	1 mois
13 (L. 491)	10 ans	500 à 750 x 10 + gelée sur balanite	Urètre sec	4 mois

Toutes les observations se ressemblent. A titre d'exemple, nous résumerons celles de nos cinq premiers malades, vus à l'Institut Fournier

A 1 (B. 341) Urétrites intermittentes depuis 6 ans. V en mars 58, avec une urétrite aiguë à T V (Divers antibiotiques essayés) 4 à 800 mg par jour *per os*, de 8823 R.P. x 7 jours = urètre sec. Reprise de l'urétrite 7 jours après mais sans T V 5 à 800 mg par jour x 17 jours = urètre sec. Le reste un mois près. Parti, pas écrit.

2 (G. 393). Urétrite subaiguë T V ++ depuis 7 mois. Echec de diphtériques (Bismaral) Concorine, Trichomycine, Spiramycine. Mls au 8823 R.P. : 400 mg par

jour x 8 jours (+ gelée urétrale) = amélioration, plus de TV. Depuis 6 mois, nombreux contrôles toujours pas de TV, mais écoulement intermittent qui reste rebelle à de nombreux antibiotiques et sur lequel deux nouvelles séries de 8823 R.P. furent sans effet. Urétroscopie: fistulisation d'une caverne prostatique. Nombreuses cultures pour TV négatives de juillet 1958 à juin 1959.

N° 3 (R. 400). Urétrite légère, TV ++ 500 mg, per os, x 10 jours = urètre sec pendant 40 jours. Sans nouvelles depuis.

N° 4 (R. 445). Urétrite intermittente datant d'un an. TV ++ 8823 R.P. 800 mg, per os, x 10 jours = urètre sec, le restant après 1 mois.

N° 5 (P. 461). Urétrite post-gonococcique, présence de TV dans la sécrétion prostatique durant un an. Essai infructueux de *Bismural* et de Trichoscyne. 8823 R.P. 2 à 500 mg par jour pendant 10 jours. Canal sec, léger prurit urétral, absence de TV. Bon état, suivi 4 mois.

Nos résultats dans les urétrites sans TV sont pratiquement nuls nous y avons prescrit le 8823 R.P., à doses allant parfois jusqu'à 1 g par jour et l'administration fut parfois prolongée jusqu'à 20 jours. Sur 14 cas d'urétrite légère ou de goutte masculine chronique nous avons observé deux assèchements mais, étant donné le caractère capricieux de ces urétrites, ceci ne nous paraît devoir être retenu.

Trouvée des levures avaient été constatées (en particulier un cas assez sévère de candidase à plusieurs foyers, rebelle à la nystatine) l'action du 8823 R.P. fut nulle, comme le laissait prévoir l'étude *in vitro*.

### Tolérance

Nous avons donné, *per os* du 8823 R.P. à 27 hommes mais également à 31 femmes\*. Pour la tolérance, nous pouvons donc faire état de 58 sujets.

Nos résultats, chez les femmes, sont actuellement les suivants avec le 8823 R.P.  
Durée moyenne du traitement 10 jours

1) traitement mixed: 500 mg per os + matin et soir un comprimé vaginal à 250 mg.

4 vaginites sans TV = 4 échecs

21 vaginites avec TV = 17 disparitions du TV (leucorrhée persistante dans 5 cas)  
4 échecs

b) traitement uniquement vaginal.

4 vaginites avec TV = 3 disparitions du TV (leucorrhée persistante 1 cas)  
1 échec

c) traitement uniquement local.

6 vaginites avec TV = 5 disparitions du TV (leucorrhée persistante 1 cas)  
1 échec.

Deux hommes, atteints d'urétrite sans T V ont très bien supporté 1 g par jour pendant 16 et 18 jours, respectivement.

Chez d'autres sujets, le traitement buccal a permis de noter quelques incidents, résumés dans le tableau XII

Tableau XII  
Incidents du traitement buccal, chez 58 sujets.

	Hommes	Femmes	Total
Gêne gastrique	3	8	11
(dont nausées)	1	3)	
Diarrhée		1	1
Céphalée, rougeur de la face		1	1
Sécheresse de la bouche		2	2

Deux fois, des femmes ont interrompu le traitement il fut repris et bien toléré chez l'une, non repris chez l'autre car le résultat espéré était obtenu.

Un homme, sur 6 s'est plaint d'irritation après usage de la gelée endo-urétrale.

Etant donné que le 8823 R.P est un dérivé nitré, une attention particulière a été portée à la *formule sanguine*

Chez 10 malades (hommes et femmes) ayant eu au moins 10 jours de traitement et réexaminés le dernier jour du traitement, il n'y eut aucune variation comme le montre le tableau suivant qui indique les moyennes trouvées avant et après traitement.

Tableau XIII  
Formules sanguines

Hématies	4 333 500	devenant	4 251 500
Leucocytes	5 358	devenant	5 971
<i>Polymorphes neutrophiles</i>	65,9 %	devenant	64,5 %
<i>Polymorphes éosinophiles</i>	3,2 %	devenant	2,9 %
<i>Polymorphes basophiles</i>	0,8 %	devenant	0,8 %
<i>Lymphocytes</i>	22,1 %	devenant	24,5 %
<i>Monocytes</i>	8 %	devenant	7,3 %

D'autres malades n'ont eu qu'un seul examen, après traitement les chiffres étaient normaux.

### Discussion

Une expérience de 13 cas d'urétrite masculine à T V est bien faible pour affirmer l'action trichomonacide du 8823 R.P. Cependant nos essais thérapeutiques antérieurs, avec les autres médica-

ments ne nous permettent pas de penser que le T V aurait disparu, *spectaculièrement* en quelques jours, dans une série continue de 13 cas.

La disparition du T V et la guérison des urétrites nous paraît donc hée à l'administration du produit et nous rapprochons cela du pouvoir trichomonacide du sérum et de l'urine.

Les malades vénériens, lorsqu'ils sont guéris, ne se font pas suivre comme on le souhaiterait et le recul dans 3 cas, ne fut que d'un mois. Tous nos malades se montraient très préoccupés de leur urétrite, ils avaient déjà suivi des traitements et furent satisfaits des rapides résultats obtenus. Il nous semble qu'ils seraient revenus si il y avait eu reprise de l'écoulement urétral.

L'action du 8823 R.P., jusqu'ici, se limite, dans l'urétrite, aux seuls cas où le T V est en cause\*. Nous y voyons une preuve supplémentaire de la réalité du pouvoir pathogène du T V.

### Résumé

Grâce à la coopération internationale dont le Premier Symposium canadien sur les Urétrites non gonococciques est une brillante démonstration, les U.N.O. — qui désespéraient tant de malades et médecins il y a quelques années — voient leurs problèmes s'éclaircir peu à peu. Ces U.N.O., en général, ne sont pas graves mais leur guérison spontanée est qu'exceptionnelle et il faut leur opposer une thérapeutique active, d'autant que leur retentissement psychique est loin d'être négligeable. Lorsqu'aucune cause est certaine, les antibiotiques donnent environ 60 % d'arrêt de la maladie bénigne, le prix de revient du traitement. Pour les échecs, il faut savoir revenir aux anciens traitements locaux tels que Javer les avait codifiés. Le lien entre les U.N.O. et le grave syndrome Uréthro-Oculo-Synovial doit encore être étudié. Les traitements en sont décevants; cependant, l'autothérapie donne un espoir. Le rôle du T V dans l'urétrite nous paraît bien établi, dans un pourcentage qu'il faudrait mieux définir en recourant systématiquement aux cultures.

Dans cette urétrite masculine à T V, il semble que le traitement général soit le plus logique. Jusqu'ici, le traitement général de la Trichomonase était très discuté. C'est un problème qui nous paraît particulièrement intéressant et nous retenons avec espoir les résultats que nous avons obtenus avec l'(hydroxy-2' éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (8823 R.P. Flagyl) dont l'action expérimentale fut découverte par COMAR et JULOT, dont nous avons constaté le pouvoir trichomonacide sérique et urinaire après ingestion et qui, chez l'homme, nous permet de noter la disparition du parasite dans une série continue de 13 cas. Cette action est d'ailleurs confirmée chez la femme, *per os*, *per* *voie* vaginale.

Beaucoup de problèmes restent à résoudre. Il semble aussi qu'il faille appliquer à une meilleure classification clinique des U.N.O. pour que soient mieux appréciés les résultats des diverses thérapeutiques à l'étude. Ceci veut dire qu'il y a encore substance à des réunions comme celle-ci soyons-en satisfaits puisque elles apporteront peu à peu la solution des problèmes posés. Ceci dans une ambiance dont, personnellement, nous apprécions basiquement l'agréable et la qualité.

Pour les U.N.O. en général, il serait intéressant d'étudier des associations (antibiotiques, sulfamides, nystatine, etc.)

### Summary

The problems of non-gonococcal urethritis are being clarified, thanks to international effort, as exemplified by the recent Canadian symposium. Non-gonococcal urethritis customarily is not serious even though spontaneous healing is unusual. Nonetheless, active treatment is necessary because of concomitant psychic upset. In 60 % of cases, even though etiology is not clarified, the use of antibiotics is followed by cessation of discharge: the problems of drug sensitization and cost must be considered. When antibiotics fail, reliance must be on topical therapy as classified by JAMET. When non-gonococcal urethritis is part of the syndrome of urethritis, ocular inflammation and synovitis, usual therapy is disappointing: gold salts offer some hope in treatment.

Male urethral trichomoniasis may require culture for diagnosis and logically demands systemic therapy — present controversial. Using 1-(2'-hydroxy-ethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (RP 8823 or Flagyl) the subject of experiments by COMAR AND JULOU, brought about disappearance of the parasite in 13 consecutively treated cases. Similar results were obtained in women, using both oral and vaginal routes.

Improved clinical classification of the various types of non-gonococcal urethritis is essential for better evaluation of therapy and its results.

### Zusammenfassung

Da eine spontane Heilung der unspezifischen Urethritis sehr selten ist, empfiehlt es sich, eine energische Behandlung einzuleiten, obwohl es sich meist um eine relativ harmlose Erkrankung handelt, deren Wirkung auf die Psyche des Patienten jedoch nicht unberücksichtigt bleiben darf. Bei unklarer Ätiologie ist die Anwendung der Antibiotika in etwa 60 % der Fälle erfolgreich. Da es sich um eine gutartige Erkrankung handelt, sollte man bei Anwendung der Antibiotika keine Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Auch die Frage der Behandlungskosten ist zu prüfen. Versagt die antibiotische Behandlung, soll man auf die von JAMET angegebene örtliche Behandlung zurückgreifen. Die Zusammenhänge zwischen der nicht gonorrhoeischen Urethritis und dem ersten urethro-oculo-synovialen Syndrom sind noch nicht geklärt. Die Behandlung ist noch nicht befriedigend, jedoch berechtigt die Goldtherapie zu Hoffnungen.

Bei der Trichomonadenurethritis, deren Häufigkeit durch systematische Kulturen genauer bestimmt werden sollte, erscheint eine Allgemeinbehandlung angezeigt. Wir erwähnen die Ergebnisse, die wir mit Flagyl (RP 8823) erhalten haben, dessen experimentelle Wirksamkeit von COMAR AND JULOU entdeckt wurde, und dessen trichomonizide Wirkung im Serum und Urin wir feststellen konnten. Nach seiner Verordnungsform waren bei keinem einer 13 Patienten umfassenden Versuchsreihe Trichomonaden mehr nachweisbar. Diese gute Wirksamkeit wurde von anderer Seite bei der Frau nach oraler Medikation und vaginaler Anwendung bestätigt.

Wilkes, R. R.: Urol. Int. 9: 229-234 (1939)

St. Mary's Hospital, London, England

## The Influence of Methyl Prednisolone on the Outcome of the Treatment of Uncomplicated Non Gonococcal Urethritis with Tetracycline

L'influence de la méthyl prednisolone sur l'issue du traitement par la tétracycline de l'urétrite non gonococcique sans complications

Der Einfluß von Methyl-Prednisolon auf das Ergebnis der Behandlung von unkomplizierter nicht gonorrhöischer Urethritis mit Tetracylin

R. R. WILKES

### Introduction

Cortico-steroids have already been used in venereology for a number of conditions.

In syphilis the early experimental work was done in rabbit syphilis (e.g. by TURNER AND HOLLANDER, 1954). Cortisone has been shown to delay the appearance and reduce the severity of the orchitis although there is no effect on TPI titres (SCHMIDT et al. 1957). The organisms may flourish although the lesions are reduced in extent (DE LAMATER et al. 1952). Particularly has the effect on the Herxheimer reaction been studied (STELDON et al. 1952).

In the human field DEPAULI (1956) showed that steroids would diminish the Herxheimer reaction in early syphilis and DE GRACIANSKY AND GRUPPER (1955-1957) reported that cortisone would attenuate the Herxheimer reaction in all stages of the disease. The use of steroids may therefore be justified in cases of syphilis in which the effects of such a reaction are to be feared although a "rebound phenomenon" may occur on discontinuance of the hormone (TURNER AND HOLLANDER, 1954). Corticosteroids are also effectively used in the treatment of allergic reactions to penicillin (e.g. LANGST 1957, McFARLAND 1958).

These hormones have also been tried in the treatment of the lightning pains of tabes dorsalis (DE GRACIANSKY AND GRUPPER,



1957) and hydrocortisone has even been given intrathecally for this complaint (GARDE AND VIALA, 1957) They have also been used in the treatment of syphilitic nerve deafness (MURPHY et al 1958) but as the severity of symptoms in both of these conditions varies according to a number of unknown factors, and only small numbers of cases have so far been treated, it is impossible yet to evaluate properly the effects of such treatment.

Cortisone has enjoyed the longest use in the treatment of syphilis topically for the interstitial keratitis of congenital syphilis for which it is now widely used throughout the world (e.g. Woods, 1951 SAMPSON et al. 1951 KLANDER AND MEYER, 1954 HORNE, 1955 ABROUD 1955 SANCHEZ BEAUJON 1955 MAZZINI et al. 1955 OKALA, 1957 ANTWORTH, 1958) Although cortisone is not curative of interstitial keratitis and its use has to be continued throughout the natural course of the disease, it certainly quickly clears the eye of visible inflammation and the prognosis of the treated eye as regards ultimate vision is usually satisfactory.

Steroids have been little used in gonorrhoea although Willcox (1959) has noted that methyl prednisolone had no effect on the outcome of this disease treated with tetracycline. Hydrocortisone has however been used locally in the treatment of urethral stricture (BONNER et al. 1955) and LYONS AND BONNER (1957) claimed successful results in 51 of 56 patients with urethral stricture so treated. Hydrocortisone tablets have also been used locally in the treatment of trichomonatous vaginitis (ROLAND et al., 1956 THOMAS, 1957 LANG 1957) They did not prove curative but would suppress symptoms.

Cortisone and ACTH have also been given in the treatment of Reiter's syndrome (OORTZIO AND GRAHAM 1950 HALL AND FINEGOLD 1953 LARSON AND ZOECZLER, 1953) Although a number of authors, e.g. FOXWORTHY et al., 1956, have considered steroids to be valuable in this condition others e.g. FOWLER AND KNIGHT 1956 have not been so impressed.

Although a little has been published concerning the use of cortisone preparations administered urethrally in the treatment of non-gonococcal urethritis (e.g. SCHULTZE et al. 1954) few reports, however, are so far available concerning the action of steroids given systematically in this condition.

The present paper concerns the treatment of 75 male cases of uncomplicated non-gonococcal urethritis with tetracycline plus

prednisolone the results of which are compared with 75 similar cases in which tetracycline alone was used.

### *Case Material*

The average age of the 150 patients was 29.3 years (extremes 19-52 years) 54 were married and 96 were single. Twenty-eight of the group receiving steroids and 36 of the other group (total 64) were Negroes, mainly from the West Indies.

Only 40 patients had had no previous venereal incident but the remaining 110 patients had had no less than 187 previous attacks of gonorrhoea, 126 of non-gonococcal urethritis, 2 of syphilis, 2 of pediculosis, 3 of genital warts 2 of unspecified penile sore and one each of penile furuncle, balanitis, anxiety and excess of smegma making a total of 326 previous incidents for the group. The average number of previous incidents was 2.2 and ranged between 2.0 and 2.5 between non-Negroes and Negroes in both groups, respectively.

The urethral discharge had been present for 1-7 days in 110 patients, for 8-14 days in 25 and for more than 14 days in 15. 89 complained of some dysuria and 61 did not.

The source of infection was a stranger in 81, a friend in 47, the wife in 16, a male in 3 and was unknown in 3. The apparent incubation period was within 1-7 days in 70, 8-14 days in 24, over 14 days in 40 and unknown in 16.

Gonococci were excluded by urethral smear in all cases prior to treatment. The Wassermann and VDRL (or Kahn) reactions were both negative in 134 patients, the Wassermann reaction was negative and the VDRL (or Kahn) reaction was positive in 15 and both tests were positive in 1 patient. All of the patients whose sera were reactive were Negroes. A gonococcal complement fixation test was performed on sera from 132 patients. Negative results were obtained in 115, doubtful results in 6 and positive results in 6. The sera from 3 patients were anti-complementary and in 2 cases the test could not be performed properly on account of haemolysis.

### *Case Management*

The tetracycline used in both series was tetracycline phosphate supplied in capsules each equivalent to 250 mg of the hydrochloride. The patients in the steroid-treated group received identi-

cal looking capsules each containing in addition 4 mg of methyl prednisolone.

All patients were given 16 capsules to be taken one four times a day for 4 days. Thus one group of 75 patients received a total of 40 g of tetracycline compound alone and the other the same amount of tetracycline compound plus 64 mg of prednisolone.

After treatment the plan was to observe the patient at approximately one, two, four eight and twelve weeks from therapy. At each visit the urethra was examined for discharge a smear being taken if present, and the urine for haze and threads. The intention was to examine the prostatic secretion at least twice during surveillance and to perform final serum tests for syphilis at the end of three months. Observation was discontinued should re-treatment prove necessary and of course, not all patients attended at the times requested. The follow-up obtained in the two groups was, certainly for the first month of observation, very similar in the two groups (table I)

*Table I*  
Follow-up

Follow-up	Tetracycline only	Steroids plus Tetracycline	Total
0	75	75	150
1-7 days	63	67	130
8-14 days	54	55	109
15-21 days	46	49	95
22-28 days	43	42	85
1-2 months	40	32	72
2-3 months	30	18	48
Over 3 months	19	9	28

### *Results*

The results obtained in the two groups are shown in table II

Thus of 150 patients treated 130 were followed. The status of 81 was satisfactory at the last visit while 13 subsequently developed reinfections with gonorrhoea and 36 a recurrence of non-gonococcal urethritis (27.7%)

Of the 75 patients receiving tetracycline alone 63 were followed and there were 17 recurrences of non-gonococcal urethritis within 3 months (27.0%). Of the 75 patients receiving tetracycline plus steroids 67 were followed and there were 19 recurrences within three post treatment months (28.4%). No attempt has been made to distinguish relapse from reinfection.

Table II

Drug	Treated	Followed	Exam.	Conversion	Recurrences within 3 months	% Recurrence of those followed
Tetracycline alone	75	63	39	7	17	27.0
Tetracycline plus steroids	75	67	42	6	19	28.4
Total	150	130	81	13	36	27.7

In neither series were any complications of the disease (e.g. Reiter's syndrome or epididymitis) noted.

Both preparations were well tolerated and in no cases was the treatment discontinued on account of side-effects. Three patients complained of anal soreness or rectal burning or irritation and two others complained of pain on the tip of the tongue which "went yellow and peeled" in one case - all of which were considered as being due to the tetracycline. Steroids had been used in 2 of these cases and not used in 3.

#### Acknowledgment

Thanks are expressed to Dr. H. A. TOOMER of the Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, U.S.A. for kindly providing the tetracycline and steroid preparations used in this study.

#### Summary

1. The uses to which steroids have been put in venereology have been reviewed.
2. Seventy-five male patients with uncomplicated non-gonococcal urethritis have been treated with 4 g. of tetracycline phosphate daily for 4 days. Seventy-five similar cases have been treated with the same dosage of 4 g. tetracycline phosphate plus 64 mg. of methyl prednisolone supplied in similar-looking capsules and given over the same time.
3. Of the 75 patients given tetracycline phosphate plus methyl prednisolone 67 were followed and there were 10 recurrences of non-gonococcal urethritis within 3 months (28.4%).
4. Of the 75 patients given tetracycline phosphate alone 63 were followed and there were 17 recurrences within 3 months (27.0%).
5. There was thus little to indicate that methyl prednisolone in the doses given influenced the course of non-gonococcal urethritis when treated with tetracycline.
6. Both preparations were well tolerated and no side-effects attributable to the methyl prednisolone were noted. No complications to the disease developed in either series.

#### Résumé

Il s'agit de l'évaluation de l'action de la prednisolone adjointe à la tétracycline dans le traitement de l'urétrite non-gonococcique.

75 malades hommes atteints d'urétrite non gonococcique non compliquée furent soignés à l'aide de 4 capsules de phosphate de tétracycline par jour, chaque capsule équivalant à 250 mg de chlorhydrate, et contenant en plus chacune 4 mg de méthyl-

prednisolone ce traitement fut poursuivi pendant 4 jours (soit au total 4 g de tétracycline et 64 mg de stéroïde).

Une autre série semblable de 75 malades fut traitée avec la même quantité de phosphate de tétracycline contenue dans des capsules de même aspect, mais sans prednisolone.

On put suivre 23 des malades soignés par le phosphate de tétracycline seul; parmi ceux-ci il y eut 17 rechutes pendant les 3 mois qui suivirent le traitement (77,0%).

On put, par ailleurs, suivre 67 des malades traités au phosphate de tétracycline plus stéroïde et on constata parmi ces malades 19 rechutes en 3 mois (28,4%).

Les deux présentations furent bien tolérées. Les seuls effets secondaires observés furent langue douloureuse dans 2 cas acnéisation de visage ou d'irritation rectale dans 3 cas. On n'observa aucun effet secondaire attribuable au stéroïde.

En conclusion, l'auteur estime que, dans les limites des doses employées, la méthylprednisolone est sans effet sur le cours de la maladie ni sur le résultat du traitement par la tétracycline.

### *Zusammenfassung*

1 Die Verwendung der Steroide in der Venereologie wird dargestellt.

2 75 männliche Patienten mit unkomplizierter nicht gonorrhöischer Urethritis wurden 4 Tage lang mit 4 g Tetracyclinsphosphat täglich behandelt. 75 ähnliche Fälle wurden gleich lange mit der gleichen Dosis von 4 g Tetracyclinsphosphat plus 64 mg Methylprednisolon in ähnlich aussehenden Kapseln behandelt.

3. 67 der 75 mit Tetracyclinsphosphat plus Methylprednisolon behandelten Patienten wurden nachuntersucht: es traten innerhalb von 3 Monaten 19 Rezidive an nicht gonorrhöischer Urethritis auf (28,4%).

4. 63 der 75 mit Tetracyclinsphosphat allein behandelten Patienten wurden kontrolliert: es gab innerhalb von 3 Monaten 17 Rezidive (27%).

5. Methylprednisolon hat somit in der angegebenen Dosierung keinen Einfluß auf den Verlauf der nicht gonorrhöischen, mit Tetracyclin behandelten Urethritis.

6. Beide Präparate wurden gut vertragen, und es wurden keine Nebenwirkungen durch das Prednisolon festgestellt. Bei keiner der beiden Behandlungsarten entwickelte sich irgendeine Komplikation der Erkrankung.

Service de Vénérologie de l'Hôpital Notre Dame, Montréal, Canada

## Traitement des urétrites non gonococciques par la Rovamycine

Treatment of Non-Gonococcal Urethritis with Rovamycine  
Behandlung der nicht gonorrhoeischen Urethritis mit Rovamycin

LUCIEN SYLVESTRE ET JACQUES ETHIER

Nous avons publié, en 1957 dans «L'Union Médicale du Canada» une note relatant les résultats que nous avons obtenus dans une première série de 33 malades souffrant d'urétrites non gonococciques traités avec la Rovamycine. Depuis lors, ayant continué de traiter nos malades avec ce produit, nous avons pensé qu'il serait utile de rapporter notre expérience dans une série comprenant 123 malades.

La Spiramycine (Rovamycine) est un antibiotique français, isolé en 1953 par PINZAT-SUNDOO dans les laboratoires Specia Rhône Poulenc à Paris des bouillons de culture d'une espèce de *Streptomyces* particulière qui a été dénommée *Streptomyces ambosiensis*. Ce produit s'est révélé très actif contre les bactéries Gram positives.

DUREL en France (1954) WILLOOT en Angleterre (1956) publient les premiers résultats obtenus avec la spiramycine dans les traitements des urétrites non gonococciques.

Nos résultats actuels et ceux obtenus en 1957 confirment ceux publiés par DUREL, SIBOULET et PASTINEZKY et coll.

Nos essais ont porté sur 123 malades souffrant d'urétrites non gonococciques. Sur ces 123 malades nous n'avons pu en suivre que 113 pendant 3 mois, car 10 ne se sont pas présentés pour les contrôles. Ces 113 malades ont reçu la Rovamycine par voie orale pendant 3 à 7 jours, avec une posologie variant de 2 à 4 g donc 8 à 16 capsules de 250 mg par jour en doses fractionnées.

La grande majorité de nos malades a reçu 3 g par jour pendant 5 jours donc une dose totale de 15 g. La Rovamycine a été bien tolérée et aux doses employées elle ne nous a donné que de rares incidents par exemple diarrhée dans quatre cas.

Les 113 malades souffraient d'urétrite non gonococcique (écoulement urétral ou goutte matinale) depuis 2 à 700 jours, et même, dans un cas depuis 18 ans.

Voici les résultats

Nombre de cas traités	Guérisons	Résultats	Échecs
113	86 76,1 %		27 23,9 %

Ainsi, sur les 113 malades, 86 (76,1 %) ont bien réagi au traitement. Les symptômes sont disparus habituellement en l'espace de 3 à 6 jours chez certains sujets, des filaments légers, muqueux ont persisté pendant une ou deux semaines.

Parmi les échecs, nous avons eu 9 cas chez qui nous avons trouvé des trichomonas dans la culture d'une goutte de la sécrétion après massage prostatique. En enlevant ces 9 cas, il reste 18 cas d'échecs véritables, soit un peu moins de 16 %.

Les résultats que nous avons obtenus après presque 3 ans d'expériences sont très encourageants et nous pensons, avec DUREL et SIBOULET que la Rovamycine est un des traitements les plus efficaces des urétrites non gonococciques.

### Résumé

Les auteurs ont traité par la Rovamycine 123 malades souffrant d'urétrites non-gonococciques. Ils éliminent 10 cas, parce que ces malades ne se sont pas présentés pour le contrôle. Sur 113 malades, ils ont obtenu 86 guérisons, donc 76,1 % et 27 échecs, soit 23,9 %. Parmi les échecs, il y avait 9 cas d'urétrite à trichomonas. Ils concluent que la Rovamycine est un des traitements les plus efficaces des urétrites non gonococciques.

### Summary

Of 123 cases of non-gonococcal urethritis treated with Rovamycin 10 failed to return for examination. Of the remaining 113, 86 (76.1 %) were considered successfully treated and 27 (23.9 %) as failures of these 27.9 were instances of trichomoniasis.

### Zusammenfassung

Die Autoren haben 123 Patienten mit nicht gonorrhoeischer Urethritis mit Rovamycin behandelt. 10 der Fälle lassen sie unberücksichtigt, weil diese Kranken sich nicht zu den Kontrolluntersuchungen eingefunden haben. Bei 113 Patienten haben sie 86 Heilungen (76,1 %) und 27 Mißerfolge (23,9 %) gesehen. Unter den ohne Erfolg behandelten Fällen fanden sich 9 mit einer Trichomonadenurethritis. Die Verfasser sind der Ansicht, daß Rovamycin eines der wirksamsten Medikamente zur Behandlung der unspesifischen Urethritis ist.

## The Diagnosis and Treatment of Trichomonal Urethritis in Male Patients

Le diagnostic et le traitement de l'urétrite à trichomonas chez l'homme  
Diagnose und Behandlung der Trichomonaden-Urethritis  
bei männlichen Patienten

R. D. CATTERALL\* Leeds, England

*Trichomonas vaginalis* was first reported as being present in the genital tracts of male patients by MARCHAND in 1894. Since then many other instances and series of patients have been reported in the literature. However until recently the recorded incidence of infection in men has been low. With improved techniques and in increasing interest in non-gonococcal urethritis during recent years, results have indicated that infestation with the parasite is more common than had formerly been supposed. There seems little doubt that the organism is one of the causes of genital infection in the male, although its precise importance in the aetiology of non-gonococcal urethritis is not yet determined.

The results of investigation have varied greatly in different hands. For example, ACKERMANN (1935) failed to find *T. vaginalis* in the urethral secretions of 37 men with non-gonococcal urethritis although the parasite was present in the vaginal secretions of 6 of their consorts. ALLISON (1943) found *T. vaginalis* in 15 / of a group of white patients with gonorrhoea or other genital infections and also in 200 negroes who had been rejected for military service because of venereal disease. Ninety-five per cent of the negro patients had urethral strictures. FZO (1944) found the parasite in 121 of 735 male negroes (16.4 %) and in 23 of 191 male white patients (12 %). WHITTINGTON (1957) found *T. vaginalis* in 15.3 % of 326

\*Physician-in-Charge, Department of Venereology The General Infirmary Leeds, England.



men with non-specific urethritis. The highest recorded incidence is that of COURTS and co-workers (1955) who claimed that 68% of 2 482 male patients in Chile were infected with the parasite.

The object of this investigation was to examine in detail the clinical and bacteriological findings in a large series of male patients with trichomonal urethritis and to attempt to evaluate various forms of therapy.

### *Material and Methods*

All the patients included in this series attended the Whitechapel Clinic of the London Hospital during the 3 years between January 1956 and January 1959. A detailed history was obtained from each patient and a thorough physical examination performed. Urethral specimens for microscopical examination were taken by the method advocated by LANCELEY (1954) by gently stroking the urethral wall with a platinum loop. The slides were examined at once by dark ground microscopy. In addition smears of the urethral secretions were also stained with Gram's stain and examined microscopically under the 1/12th inch objective. Cultures for *T. vaginalis* using the liquid liver medium of FEINBERG AND WHITTINGTON (1957) were performed in half of the cases. Stuart's transport medium was also inoculated with specimens from the urethra and these were later transferred to MacLeod's chocolate agar. In a small number of cases the centrifuged deposit of urine was examined microscopically and cultures performed. Attempts were made in all cases in which the organism was found to persuade the consort to attend for examination and, if necessary, treatment.

### *Results*

*Diagnosis.* *Trichomonas vaginalis* was found in 126 cases. During the same 3 year period there were 2,300 infections described as non-gonococcal urethritis recorded at the clinic. Trichomonal urethritis, therefore, comprised 5.5% of the total infections diagnosed as non-gonococcal urethritis.

The average age of the patients was 33 years. There were 82 white patients and 44 were of negro race.

Eighteen patients (14.3%) had no symptoms referable to the genito-urinary tract. Ninety patients (71.4%) complained of urethral discharge. The type of discharge was very variable but in the majority of cases was small in quantity, muco-purulent and most

obvious early in the morning before the first micturition. In a small proportion of cases, however it was frankly purulent, thick and present throughout the day. Itching inside the penis was complained of by 26 patients (20.6%) dysuria occurred in 15 (11.9%) and frequency of micturition in 4 cases (3.2%). Two patients had noticed blood stained urethral discharge and one patient complained of haematuria. Pain and swelling of an epididymis was the presenting manifestation in one case.

Table I  
*T. vaginalis* Urethritis

No symptoms	III (14.5%)
<i>Symptoms</i>	
Urethral discharge	80 (71.4%)
Itching inside penis	26 (20.6%)
Dysuria	15 (11.9%)
Frequency	4 (3.2%)
Bloodstained urethral discharge	2
Haematuria	1
Pain and swelling of epididymis	1

At first examination 80 of the patients (63.5%) were found to have a urethral discharge. In the cases of 38 patients (30.1%) no urethral discharge was seen at the first examination and urethral secretion was only found when the patients attended for early morning tests before passing the first morning urine. No evidence of discharge was found even on early morning testing in 8 cases (6.3%).

*T. vaginalis* was found in the urethral scrapings in 112 of the 126 cases (88.8%). Cultures were performed in 63 cases and were positive in 58 (92%). In 2 cases the parasite was found in the centrifuged deposit of urine after scrapes and cultures had proved negative.

Gramococci were isolated from the urethral secretions in the cases of 8 of the patients. In the majority of the remainder the gram-stained smear from the urethra showed between 10 and 20 pus cells per 1/12th inch microscopic field, a few epithelial cells and a variety of gram-positive and gram-negative organisms. Cultures of the urethral discharge grew mainly streptococci, staphylococci, diphtheroids and occasionally *E. coli*.

Urethral stricture was found in 10 patients (7.9%). All 10 patients showed a marked tendency to relapse after treatment but the results of therapy improved after dilatation of the strictures.

The sexual partners of 67 of the patients were traced and attended for examination. *T. vaginalis* was demonstrated in the vaginal secretions of 57 of them (85%). In several cases in the male the results of treatment were unsatisfactory until the consorts had been examined and treated.

Table II  
*T. Vaginalis* Urethritis  
Findings

Urethral discharge	80 (63.5 %)
Early morning discharge	38 (30.1 %)
No discharge	8 ( 6.5 %)
T V in urethral scrapings	112 (88.8 %)
T V grown on culture (63 cases)	58 (92 %)
Urethral stricture	10 ( 7.9 %)
T V in sexual contacts (67 cases)	57 (85 %)

**Treatment.** Little has been written about the treatment of trichomonal urethritis in the male. LESTON AND LEE (1940) believed that an alkaline urine inhibited the development of trichomonads and relieved symptoms. STRAIN (1945) favoured calcium mandelate by mouth. HARRISON (1950) recommended urethrovaginal irrigations combined with prostatovesicular massage, especially in cases with involvement of the prostate or seminal vesicles. Disappointing results were obtained with the systemic drug 2 acetylaminio-5-nitrothiazole and with the antibiotic trichomycin (CATTERALL AND NICOL, 1957) and so far a suitable oral therapy is not yet available.

It has been suggested that the disease is self limiting in men and tends to spontaneous cure. In this regard LANCELEY AND McENTEGART (1953) observed 3 experimentally infected men and found the organism in the genital tract for from 4 to 94 days. The observations of WHITTINGTON (1957) on a group of 19 patients with trichomonal urethritis from whom treatment was withheld did not support the view that spontaneous recovery was a common happening. In this series, no treatment was given to 14 patients with trichomonal urethritis. Two patients defaulted during follow up but the remaining 12 were observed for 3 months. Trichomonads were found in the urethral secretions or in the centrifuged deposit

of urine in 10 of the patients throughout the period of follow-up. In the remaining 2 cases the parasite could not be found although one of them continued to have mild symptoms. Thus the evidence, as far as it goes indicates that spontaneous cure is probably exceptional.

A small group of 12 patients was treated with oxytetracycline (terramycin) with a dose of 250 mg  $\square$  hourly for 5 days. In 2 cases the parasite disappeared from the urethral secretions during treatment and was not found again during the 3 months follow up period. In the other 10 cases trichomonads were present in the urethral secretions throughout the period of treatment and at the end of treatment.

The remaining 100 patients were all treated with urethro-venical irrigations using a variety of therapeutic agents. Fifty patients were each given 10 daily urethro-venical irrigations using a 1 in 8,000 solution of potassium permanganate. There were 8 defaulters, leaving 42 patients for assessment. Twenty five patients (59.5%) were considered to be cured in that no relapse occurred during the 3-month follow-up period.

Thirty patients were treated with daily urethro-venical irrigations for 10 days, using a 1 in 8,000 solution of oxycyanide of mercury. Four patients defaulted leaving 26 for assessment. Of these 26 patients, 18 (69.2%) were considered to be cured after a follow up period of 3 months.

Lastly a group of 20 patients was treated with 10 daily urethro-venical irrigations, using a 1 in 10,000 solution of dequalinium chloride (Dequadin). There was one defaulter in this group. Of the remaining 19 patients, 14 (73.6%) were considered to be cured after a follow up period of 3 months.

The lowest percentage cure rate in this series of patients treated with irrigations was almost 60%, which is higher than

Table III  
*T. Vaginalis* Urethritis  
Urethro-venical Irrigations

Treatment	Cured
Potassium permanganate 42 patients	25 (59.5 %)
Oxycyanide of mercury 26 patients	18 (69.2 %)
Dequalinium chloride 19 patients	14 (73.6 %)

might be expected with the best form of treatment in female patients, and it is possible that the difficulties in detecting the organism in the male give an erroneously high cure rate and produce a false impression of the success of treatment.

### DISCUSSION

There is general agreement that symptoms may be mild or altogether absent in trichomonal infestations of the male urethra. In the present series the commonest complaint was of urethral discharge and many patients complained of itching inside the penis. More serious symptoms, such as dysuria, frequency haemorrhagic discharge, haematuria and pain and swelling of an epididymis did occur in a small number of patients.

The value of using both wet smears of urethral scrapings and cultures in the diagnosis of trichomoniasis has been pointed out by WHITTINGTON (1957) and NICOL (1958). The evidence from this series of patients supports this view and the use of the two methods in follow up provides more rigid criteria for the cure of the condition. In 30 % of the patients no evidence of urethritis or of urethral disease was detected when the patients were first examined during the day. The diagnosis in all these cases was made by examining the patient first thing in the morning before he had passed the morning urine. This early morning smear and culture test is of incalculable value in the investigation of cases of urethritis from whatever cause.

The most satisfactory method of treating trichomonal urethritis in men, at the present time, appears to be with urethro-vesical irrigations using weak solutions of potassium permanganate, oxy cyanide of mercury or dequalinium chloride. If the consort is also treated and sexual intercourse prohibited until the parasite is eradicated from the genital tract, a reasonably high cure rate may be expected. If relapse occurs without the likelihood of reinfection, the possibility of urethral stricture should be considered and urethroscopy performed. It is however probable that more satisfactory treatment of this condition must await the discovery of a systemic trichomonacidal substance, which is effective when given by mouth or by injection.

I should like to thank Mr. ANASTAS KROO for permission to publish these findings and for his constant help and encouragement.

This work was carried out under the aegis of the Medical Research Council Working Party on Non-Specific Urethritis, with the aid of grant from the U.S. Public Health Service.

### *Summary*

1 The symptoms and signs of 126 cases of trichomonal urethritis in male patients are reviewed. The use of fresh urethral scrapings and of urethral cultures are recommended for diagnosis and for follow-up. The value of the early morning smear and culture test in diagnosis is stressed.

2 The results of treatment in 112 cases are described. Moderately satisfactory results can be obtained by urethro-vesical irrigations, using weak solution of potassium permanganate, oxycyanide of mercury or dequalinium chloride.

3 The presence of urethral stricture may be responsible for some cases of failure of treatment and of early relapse.

### *Résumé*

1 Les symptômes et les signes notés dans 126 cas d'urétrite à trichomonas chez l'homme sont passés en revue.

L'auteur recommande l'emploi de frottes urétraux récents et de cultures urétrales pour le diagnostic et les examens ultérieurs.

2 L'auteur décrit le résultat du traitement de 112 cas. On peut obtenir des résultats modérément satisfaisants par des irrigations uréthro-vésicales à l'aide d'une solution faible de permanganate de potassium, d'oxycyanure de mercure ou de chlorure de dequalinium.

3 L'existence d'un rétrécissement urétral est peut-être la cause de quelques échecs ou de rechutes précoces.

### *Zusammenfassung*

1 Es werden Symptome und Erscheinungen in 126 Fällen von Trichomonaden-Urethritis bei männlichen Patienten ausgewertet. Die Anwendung frischer Urethralstriche und Urethralculturen für Diagnose und Kontrolle wird empfohlen. Der Wert des Abstriches am frühen Morgen und des Kulturtestes werden betont.

2 Es werden die Behandlungsergebnisse von 112 Fällen beschrieben. Eingermaßen zufriedenstellende Ergebnisse können erzielt werden durch Harnröhrenblasen-Irrigationen mit einer dünnen Lösung von Kaliumpermanganat, Oxycyanid, Quecksilber oder Dequaliniumchlorid.

3 Das Bestehen einer Urethralstriktur kann möglicherweise Wirkungslosigkeit der Behandlung oder zu frühes Rezidiv in einigen Fällen erklären.

## **Zur peroralen Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis des Mannes**

*Peroral Therapy of Urogenital Trichomoniasis in the Male*

*A propos du traitement oral de la trichomonose uro-génitale chez l'homme*

H BAUER, Erlangen, Germany

Es dürfte keinem Zweifel unterliegen daß die lokale Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis sowohl bei der Frau wie insbesondere beim Manne nach wie vor ein ungelöstes Problem darstellt besonders in den nicht seltenen Fällen bei welchen die Tr Infektion (oder Infestation) nicht auf die Vagina bzw den Vorhautsack und/oder die vordere Harnröhre beschränkt oder durch lokale Komplikationen charakterisiert ist.

Daran ändern leider die immer wieder mitgeteilten Behandlungserfolge nichts, deren hohe Quote bei meist kurzfristiger Behandlung (oft Selbstbehandlung durch die betreffenden Patienten!) a priori verdächtig darauf erscheinen müssen daß nicht genügend lange und nicht genügend gründlich nachuntersucht wird. Man kann sich auch vorstellen daß manchmal ein unter dem Einfluß der Behandlung (oder eventuell spontan) eingetretenes Latenzstadium mit einer parasitologischen Heilung verwechselt wird.

Die Frage der Spontanheilung ist wenigstens beim Manne noch keineswegs in dem Sinne gelöst daß angenommen werden darf ein Großteil der natürlichen Infektionen behebe sich - bei Verhütung von Reinfektion - spontan binnen etwa 3 Monaten man best dies manchmal noch und es wird dann so dargestellt, als handle es sich um eine bekannte regelmäßige Erscheinung. Daß andererseits solche Spontanheilungen gelegentlich (bei Vermeidung von Reinfektion) vorkommen ist nach den Beobachtungen des Verfassers für ihn nicht zweifelhaft, obwohl verschiedene Autoren

sich gegenseitig ausprechen. Daß sich aber Tr. Infektionen beim Manne, selbst solche in latenter Form ohne und mit Vermeidung von Reinfektion vermutlich jahre- und jahrzehntelang vielleicht sogar lebenslänglich, halten können, ist dem Verfasser seit langen Jahren bekannt. Immerhin müssen nach Ansicht des Verfassers Spontanheilungen, wenn auch als seltene Eventualität, bei der Beurteilung von vermeintlichen Therapieerfolgen miteinkalkuliert werden.

Jedenfalls ist die heute in vermehrtem Maße als existent erkannte und relativ häufig vorkommende urogenitale Trichomoniasis des Mannes nicht nur im Rahmen der Urethritis non gonorrhoeica von einiger Bedeutung sondern – da sie wie erwähnt, auch ohne makroskopische Zeichen einer klinischen Urethritis in Erscheinung treten kann – besonders auch in epidemiologischer Hinsicht und damit auch im Hinblick auf eine erfolgversprechende Therapie bei den zugehörigen Partnerinnen. Gerade die erfolgreiche Behandlung der infizierten Männer ist aber wie die Mehrzahl der erfahrenen Untersucher betont, noch ziemlich problematisch.

Es würde zu weit führen, alle früher in der Literatur empfohlenen allgemeinen und lokalen Behandlungsmethoden zu erwähnen (siehe BAUER, 1943 TRUSSELL, 1947 DUREL et coll. 1954 BEDOYA 1959). Die Vielfalt der empfohlenen Methoden ist für sich allein schon ein Hinweis darauf, daß eine «Methode der Wahl» noch nicht existiert. Es besteht daher kein Zweifel, daß wir ein wirksames und nebenerscheinungsfreies (oder wenigstens nebenerscheinungsarmes) Antibiotikum oder Chemotherapeutikum dringend benötigen, wenn wir eine Bekämpfung der Trichomoniasis in breitem Rahmen durchführen wollen.

In der Literatur der letzten etwa 4 Jahre spiegeln sich, wie seit jeher zu sehr vielen Punkten der Trichomoniasis, sehr verschiedene Ansichten über die perorale Wirksamkeit empfohlener älterer und neuerer Präparate wider. Leider werden manchmal Erfolgsmeldungen ohne Eigenerfahrungen kritiklos zum Gegenstand empirischer Empfehlungen eines Medikamentes gemacht und es kann leider auch nicht verschwiegen werden, daß sich manchmal die Anpreisungen des Herstellers bzw. Vertreibers nicht mit den erzielbaren tatsächlichen Ergebnissen decken. Diese Diskrepanzen sind auch der Anlaß gegenwärtiger Mitteilung.



Über die neuerdings diskutierten bzw empfohlenen Medikamente aus der Reihe der Malariamittel (Atebrin, Resochin usw) bzw Nitrofuranverbindungen usw bestehen hier noch keine Erfahrungen.

Dagegen reichen die Erfahrungen des Verfassers mit Trichomycin bis zum Januar 1955 zurück. Nach dem Vortrag von S HOSoya (März 1954 in Frankfurt) wandte sich der Verfasser brieflich an diesen und erhielt in der Folge von der Hersteller bzw Vertriebsfirma *Fujisawa* bzw *Sanyo* (nach Korrespondenz auch mit *MAGARA*) freundlicherweise einige Proben zur Verfügung gestellt womit seinerzeit 2 Männer (Fälle Nr 123 und 126) behandelt wurden. Es handelte sich damals um Oral Tabletten à 5000 U.

Fall Nr 126 erhielt vom 16–25 Januar 1955 täglich 120000 U peroral nach 1140000 U wurde die Kur am 10. Tag wegen Erfolglosigkeit abgebrochen. Weder Sekretmenge noch dessen Beschaffenheit, noch der Trichomonadengehalt oder Bakteriengehalt zeigten während der Behandlung eine Änderung. Es lag bei diesem Patienten eine bakteriell erheblich infizierte chronische Trich Prostatitis vor.

Fall Nr 123 zeigte gleichfalls eine chronische, bakteriell infizierte Trich. Urethritis sie war kompliziert durch Infiltrate und Strikturen Trich. Prostatitis und Veneulitis. Viozol lokal Neo-Salvarianinjektionen Dehnungen Spulungen Prostatamassagen Rivanolinstillationen in Harnröhre und Blase usw waren ohne Erfolg. Nach Aureomycin (vom Patienten ohne ärztliche Verordnung beschafft und eingenommen) trat anorektaler und genitaler (balanitischer) Symptomenkomplex auf auch nach Achromycin (4 Tage à 1,5 g) und nach Supracillin waren Trichomonaden noch vorhanden. Der Ausfluß war nach antibiotischer Behandlung vorübergehend gebessert. Bakterien waren zeitweise mikroskopisch nicht nachweisbar alsbald bestand wieder gleicher Zustand wie vor der antibiotischen Behandlung. Schließlich ab 11. Mai 1955 Trichomycinkur. Zur Verfügung standen noch 177 Tabletten à 5000 U., welche für  $7\frac{1}{2}$  Tage (täglich 24 Stück = 120000 U) für eine Kur von 875000 U (in  $7\frac{1}{2}$  Tagen) ausreichten. Trichomonaden waren auch hier während und nach der Kur unverändert vorhanden.

Die eingehaltene Dosierung von 120000 U pro Tag durch 10 Tage entsprach der seinerzeitigen von japanischer Seite empfohlenen Dosierung.

Nach diesen beiden Mißerfolgen, welche wegen zu kleiner Fallzahl nicht publiziert wurden war der Verfasser gegenüber Trichomycin hinsichtlich seiner peroralen Wirksamkeit bei urogenitaler Trichomoniasis des Mannes etwas skeptisch und verfolgte er seither weiterhin die einschlägige Literatur mit einigem Interesse. Aus dem Schrifttum gingen einerseits frappante Erfolge (MAGARA und Mitarb.) andererseits ziemlich regelmäßige Mißerfolge hervor (CATERALL und NICOL, DUREL, BEDOYA und FERNÁNDEZ ORTEGA u. a.). Der Verfasser konnte sich diese Diskrepanz nicht erklären. Man mußte sich vorstellen, daß sie im Medikament (verschiedener Firmen) in den Trichomonaden (siehe Stamm INOKI und HAMADA «Variante von *Trichomonas vaginalis*») oder in den Menschen (Differenzen der Rasse, des Körpergewichtes, der Ernährungsweise usw.) gelegen sein könnte. Neuerdings gab nun MAGARA bekannt (zit. nach CHAPPAZ, Compt. Rend. Soc. Franç. Gynéc. 28 4 pag 294 April 1958) er habe seine Erfolge mit Trichomycin-Pulver Aufschwemmungen in Wasser erzielt. So überraschend diese Erklärung wirkt, die Verwunderung darüber daß dennoch magen unköliche Kapseln und Oral-Tabletten (Dragées) hergestellt bzw. als Mittel gegen die urogenitale Trichomoniasis angepriesen werden, wird dadurch nicht behoben.

Jedenfalls war der Verfasser einigermaßen überrascht daß das Mittel als u. a. peroral gegen die urogenitale Trichomoniasis wirksames Medikament in der Deutschen Bundesrepublik eingeführt werden sollte. Dabei betont der Verfasser ausdrücklich, daß sich seine Skepsis nur auf die trichomonadozide Wirkung gegen *Trichomonas vaginalis* bei peroraler Einnahme erstreckte. Über die lokale Wirksamkeit z. B. in der Vagina, fehlen ihm ausreichende Über die Wirksamkeit *in vitro*, die als sehr stark von verschiedenen Seiten beschrieben bzw. bestätigt wurde, jegliche eigenen Erfahrungen. Von der lokalen Wirksamkeit auf Vaginalmykosen und Timea pedis-Fälle (mit Trichomycin vaginalen Tabletten bzw. Trichomycin Salbe) hatte der Verfasser seinerzeit (1955) bei gleichfalls zahlenmäßig nur geringen und daher nicht publizierten Erfahrungen einen guten Eindruck.

Als nun eine deutsche pharmazeutische Firma die Einführung von Trichomycin bzw. die Lizenzherstellung plante und an den Verfasser mit der Bitte um Überprüfung bei einer Dosierung von peroral 300 000 U pro Tag durch 10–14 Tage herantrat, wurden ihr die seinerzeitigen Mißerfolge bei niedrigerer Dosierung und die

in der europäischen Literatur erschienenen negativen Ergebnisse mitgeteilt, wie auch während der Therapieversuche vom ungünstigen Ergebnis trotz erhöhter Dosis berichtet und vor einer Anpreisung als peroral bei urogenitaler Trichomoniasis wirksames trichomonadozides Medikament gewarnt wurde.

Die Behandlung wurde teils mit in Deutschland hergestellten Trichomycin Kapseln (à 50000 U) teils mit original japanischen Trichomycin Oral Tablets (à 50000 U Lot Nr TE-5013 Verf Datum Jan 1960) durchgeführt.

Bei den jetzt peroral mit Trichomycin (s.o.) behandelten 7 Fällen handelte es sich um 1 1 latente Trichomoniasis der Harnröhre 2 1 Fall von latenter Trichomoniasis der Harnröhre und Prostata 3 1 Fall von postgonorrhöischer Tr. Urethritis, die in eine latente Trichomoniasis überging (Gonorrhoe mit Penicillin geheilt) 4 1 Fall von akuter «abakterieller» Tr. Urethritis, 5. 1 Fall chronischer Tr. Urethritis und Tr. Prostatitis, 6 und 7 2 Fälle chronischer Tr. Urethritis (Fälle Nr 145 146 148, 151 152 153 154). Mit Ausnahme eines Mannes (Fall VII/Nr 146) der bei 160 cm Körpergröße ein Gewicht von 55 kg (mit Kleidung) aufwies waren alle anderen 6 Männer 173–181 cm groß und über 80 kg (bis 92 kg) schwer. 5 Männer waren verheiratet 2 Männer (Fälle 146 und 153) ledig jedoch biologisch als verheiratet zu betrachten. Zwei Männer gaben extramatrimonielle bzw. anderweitige Exposition unmittelbar vor dem Nachweis der bei ihnen bestehenden Tr. Infektion zu nämlich ein Verheirateter mit Gonorrhoe und «postgonorrhöischer» Tr. Urethritis (Ehefrau war durch Monate auswärts wegen anderweitiger Erkrankung in klinischer Behandlung sie konnte hier einmalig untersucht werden klinisch und mikroskopisch neg.) (Fall Nr 148) und ein «Lediger» (Fall Nr 153) mit akuter «abakterieller» Tr. Urethritis weder seine Partnerin noch seine Braut konnten untersucht werden. Bei einem verheirateten Mann (Fall Nr 159) der von auswärts stammte wurde die Ehefrau von Frauenärztin nach Feststellung der Erkrankung des Mannes untersucht und trich. positiv befunden bei den übrigen 4 Männern waren die Ehefrauen bzw. Braut bereits vorher frauenärztlich untersucht positiv befunden und vergeblich vorbehandelt worden. Die bei den erwähnten 7 Männern vorgeschriebene – und vermutlich auch eingehaltene – Trichomycindosierung sowie das Ergebnis dieser Behandlung geht aus Tabellen I/II hervor.

Der Unsicherheitsfaktor der jeder unkontrollierten Medikamenteneinnahme innewohnt, ist dem Verfasser selbstverständlich bewußt: er glaubt, ihn mit größter Wahrscheinlichkeit für 6 Männer mit Wahrscheinlichkeit für 1 Mann ausschließen zu können. Der letztere Fall (II/151) war zwar gleichfalls an einer Behebung seiner Trichomoniasis sehr interessiert (und diesbezüglich wiederholt anderwärts vergeblich vorbehandelt) aber er wurde nach Beendigung der erfolglosen Kur bei einer Lüge ertappt: nach vorgeschriebener Lokalbehandlung bzw. 2 Tage nach vorgeschriebenem Beginn derselben durchgeführte Untersuchung ergab unverändert positiven Befund. Patient gab auf Vorhalt zu, mit der Behandlung entgegen seiner früheren Behauptung, noch nicht begonnen zu haben. Vermutlich wollte er sich vergewissern, daß die «Tablettenkur» auf welche er große Hoffnungen gesetzt hatte, wirklich vergeblich war und auf diese Weise seinerseits den Arzt kontrollieren! Jedenfalls war ihm die Überführung bei einer Lüge sichtlich sehr peinlich, er ist ab bald ausgeblieben.

Was die von den Patienten geäußerten *Beschwerden* während der Trichomycineinnahme bzw. die an ihnen objektiv feststellbaren *Nebenerscheinungen* betrifft: so finden sich diese in *Tabelle III* zusammengefaßt.

Daraus geht hervor, daß von 6 unter 7 behandelten Männern Beschwerden geäußert wurden: bei 2 Männern waren Nebenerscheinungen feststellbar. In beiden Fällen sind sie nicht zweifelhaft auf Trichomycin zurückführbar: bei einem Fall (VII/146) mit Wahrscheinlichkeit. Nur 1 Mann (Fall Nr. VI/154: tägliche Dosis 500.000 U) klagte weder über Beschwerden, noch waren an ihm Nebenerscheinungen festzustellen.

Insgesamt handelte es sich bei den Beschwerden bzw. Nebenerscheinungen um leichte und passagere Störungen: alle Fälle blieben arbeitsfähig. Deutlich mehr Trichomonaden als vor der Trichomycinkur wiesen nach deren Beendigung die Fälle V/152 und VI/154 auf, wobei – wie bei anderen Fällen – eine spontane Schwankung des Trichomonadengehaltes nach der Seite der Zunahme nicht ganz sicher auszuschließen war.

Bei Fall V/152 war die Zunahme der Trichomonaden während und nach der Trichomycinkur eklatant (siehe Abb. 1); dabei zeigten relativ viele Trichomonaden im gefärbten Präparat wohl als degenerativ bedingt aufzufassende Abänderungen (siehe Abb. 2 und 3).

Wie aus Tab I hervorgeht, wurden je 2 Männer mit Erycinum (Erythromycin) bzw. Tritheon erfolglos vorbehandelt. Erycin wurde von MEMMESHEIMER empfohlen die Angaben im Schrifttum über Tritheon sind außerordentlich widerspruchsvoll FEO und FETTER haben 1958 eine Untersuchung an einer größeren Reihe von Männerfällen publiziert, worauf besonders hingewiesen sei. Da dort die einschlägige Literatur zitiert ist kann auf die Erwähnung der betreffenden jedem Trichomoniasenfachmann bekannten Arbeiten hier verzichtet werden. Hinzu kommen die neueren Arbeiten von KURNATOWEKA, HOLTORFF u. a.

Zwei vom Verfasser früher behandelte Fälle (Nr 110 bzw 144) von komplizierter urogenitaler Trichomoniasis (Balanitis, Urethritis, Prostatitis und Epididymitis bzw. Urethritis Prostatitis, Epididymitis 61 bzw 58 Jahre alt) welche nach der Tritheon-Kur (3mal täglich 1 Drag à 100 mg) (10 bzw 9 Tage) genügend oft nachuntersucht wurden wiesen hierbei keine Trichomonaden mehr auf. Bei Fall Nr 144 mußte die Kur am 9. Tag nach 26 Tabletten wegen Nebenerscheinungen abgebrochen werden (Fieber Appetitlosigkeit Harnverfärbung neuerliche Epididymitis nach Prostata-Sekretkontrolle<sup>1)</sup> der andere Fall (110) hatte bei einer

Abb 1 Harnrohreinsekret und Schleimhautschabbel, Fall V/152 15. Trichomycin-Tag (May-Grunwald-Giemsa-Langenfärbung Vergr. ca. 3000 )

Abb 2 Selber Trocken Abstrich wie Abb. 1 Degenerationserscheinungen an T (Vergr. ca. 2400 )

Abb 3 Selber Abstrich. Pseudocysten (Vergr. ca. 3000 )

(Samtliche Aufnahmen aus Leitz-Diavox-Mikroskop und Kleinbildaufnahmegerät Exakta Varex II A, Adon KB 14 Film Grundfilter Öl-Immersion 100 (Okular 8 bzw 10 lineare photographische Vergrößerung ca. 3 Samtliche Aufnahmen von Pri. Dozent Dr. H. Otto (Patholog. Inst. an der Universität Erlangen Vorstand Prof. Dr. E. Müller)

Fig 1 Urethral secretion and urethral scraping Case V/152 15th day of trichomycin therapy May-Grunwald-Giemsa-protracted stain Approximately 3000

Fig 2 Same as fig 1 Dried smear Trichomonads exhibit degenerative phenomena Approximately 2400

Fig 3 Same as fig 1 Dried smear Pseudocysts Approximately 3000

(Illustrations made using Leitz-Diavox microscope and Exakta Varex II A camera using KB 14 film Green filter Oil immersion 100 oculars 8 and 10 Linear magnification approximately 3 Courtesy of Dr. H. Otto, Dept. of Pathology, Institute of Erlangen Head Prof. Dr. E. Müller)

Fig 1 Prélèvement de la sécrétion urétrale et grattage urétral 15e jour d'un traitement à la Trichomycine (M.-A. runwald-Giemsa-Gewässerungen 3000)

Fig 2 Même prélèvement que celui de la fig 1 signes de dégénérescence des trichomonas (2400 )

Fig 3 Même prélèvement Image de pseudocyste (3000 )

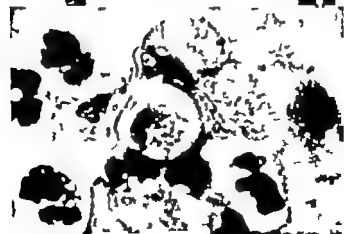
Photographies prises avec un appareil Exakta Varex II A et Diavox microscope de Leitz (P.D. Dr. H. Otto, Inst. et d'anatomie pathologique Erlangen)



1



2



3

Tabelle I

Dosierung und Ergebnis peroraler Trichomonycylinverabreichung bei 7 Männern.

Fall-Nr. I-III-N	Diagnose	Bei mikroskop nachweisbar	Vorbehandlung (ausserhalb) bzw. hier	Dauer der Behandlung vor der Trichomony- cylinverabreichung
I/148	postgon. T.-Urethritis latente Trichomonaden der Urethra	ja	Supracillin Tritheon 3 x 100 mg 10 Tage	4 Monate
II/151	chron. T. Urethritis und T. Prostatitis	ja	(Tetracycl., Ergamycin) Erycinum	1 Monat
III/153	akute «abakterielle» T. Urethritis	nein	O	1 Woche
IV/145	latente Trichomonaden der Urethra und Prostata	ja	Tritheon 3 x 100 mg 10 Tage	8 Monate
V/152	chron. T. Urethritis	ja	Erycinum	3 Wochen
VI/154	latente Trichomonaden der Urethra	ja	O	2 Monate
VII/146	chron. T.-Urethritis	ja	O	10 Monate

10tägigen Kur mit Tritheon Tabletten aus der gleichen Packung keine Beschwerden

Ein dritter Fall (Nr 142) mit chronischer «abakterieller» Trich. Urethritis (38 Jahre alt) dem im April 1958 Tritheon verordnet wurde welches er sich in den USA beschaffen wollte kam erst im April 1959 wegen anderer Erscheinungen (Mykose Potenz schwache usw.) wieder und gab an zirka September Oktober 1958 durch 10 Tage Tritheon (3 x 1 Drag. täglich) eingenommen und seither keinen Ausfluß mehr bemerkt zu haben Dieser bestand bis zur Tritheoneinnahme, während derselben traten keine Beschwerden auf Bei 3 Nachuntersuchungen (am 4. und 6. April 1959 9. Mai 1959) war kein verdächtiger Befund zu erheben, es bestand keine Sekretion im Urethralgeschästel und Harn waren Trichomonaden nicht nachweisbar Weitere Nachuntersuchungen waren vereinbart, jedoch wegen Überseereise des Patienten bisher noch nicht möglich

Ein vierter Fall (Nr 141) der neben der Tritheoneinnahme auch gleichzeitig lokal behandelt wurde konnte nur 1mal nach untersucht werden Trich. waren nicht nachweisbar

Tabelle II

Dosierung und Ergebnis peroraler Trichomonycoverabreichung bei 7 Männern.

Trichomonyc- Präparat	Tägliche Dosis U	Gesamtdosis (U) in Tagen	Untersuchungen, Zahl, während / nach der Kur	Trichomonien- befund nach der Kur ( )	Abend / nach der Kur ( )
Kapseln A 50 000 U	300 000- 400 000	4,6 Mill. 14 Tage	2 3	pos.	pos.
Kapseln B 50 000 U	300 000- 400 000	5,0 Mill. 14 Tage	7 4	pos.	pos.
Kapseln A 50 000 U	400 000	5,3 Mill. 13 1/2 Tage	4 1	pos. (y)	pos.
) Kapseln A 50 000 U	300 000- 400 000	4,6 Mill. 14 Tage	4 8	pos.	pos.
b) Oral-Tabletten A 50 000 U	400 000- 500 000	6,9 Mill. 14 Tage	3 4	pos.	pos.
) Oral-Tabletten A 50 000 U	1 000 000	10,0 Mill. 10 Tage	2 1	pos.	pos.
Oral-Tabletten A 50 000 U	400 000- 500 000	6,9 Mill. 14 1/2 Tage	2 3	pos.	pos.
Oral-Tabletten A 50 000 U	500 000- 700 000	14 Mill. 24 Tage	3 2	pos.	pos.
Oral-Tabletten A 50 000 U	300 000- 700 000	10 Mill. 18 Tage	4 4	pos.	pos.

( ) Nachweis im Nativ-NaCl-Deckglaspräparat und/oder im gefärbten Präparat (May-Grünwald-Giemsa-Langzeitfärbung).

(y) Kur am 14. Tag wegen interkurrierender Erkrankung bei positivem T-Befund abgebrochen.

Im Hinblick auf die kleine Fallzahl der mit Tritheon behandelten Männer möchte ich aus den Ergebnissen keine vorläufigen Schlüsse ziehen. Wie aus den Beobachtungen von FEO UND FETZER an größerer Behandlungsreihe und allerdings auch in höherer Dosierung (400–1200 mg täglich) und aus meinen eigenen wenigen Beobachtungen hervorgeht, hat Tritheon bei peroraler Verabreichung in einem Teil der Fälle eine therapeutische Wirkung. Es ist zu hoffen, daß dieses Präparat einen Schritt zu einem noch wirksameren und nebenerscheinungsärmeren Chemotherapeuticum darstellt.



Tabelle III

Beschwerden bzw. Nebenerscheinungen während Trichomycineinnahme

Laufende N. / Fall N.	Tägliche Dosis	Beschwerden bzw. Nebenerscheinungen
I/148	300 000 U	kurzdauernde krampfartige Magenschmerzen leichten Grades.
	400 000 U	ermehrt Blähungen.
II/151	400 000 U	Herzbekelemmungsgefühle leichten Grades.
III/153	400 000 U	mäßiger Durchfall, Bauchschmerzen nach Genuß von Äpfeln.
IV/145	300 000 U	Flatulenz, passagier leichter Brechreiz.
	500 000 U	Magenschmerzen, leichte Bauchschmerzen (keine Flatulenz, Stuhl normal)
	1 Million U	keine Beschwerden.
V/152	500 000 U	Anorektales Syndrom (leichte Folge knapp vor Trichomycinkur erfolgter anderweitiger antibakterieller Behandlung)
VI/154	700 000 U	keinerlei Beschwerden.
VII/146	300 000 U	leichte Überfüllungsgefühle
	400 000 U	geschwollene Finger, urticarielles Erythem des Gesichtes und der Handflächen (passagier geringgradig), zeitweise Überfüllungsgefühl, krampfartiges Gefühl in der Magengegend, leichter Brechreiz.
	600 000 U	keine Beschwerden mehr

## Zusammenfassung

Nach Vorversuchen im Jahre 1955, die bei kleiner Fallzahl und geringer Dosierung ein negatives Ergebnis hatten, wurden summiert 7 Männer mit urogenitaler Trichomoniasis verschiedener Prägung mit Trichomycin in hohen und teilweise sehr hohen Dosen, teilweise auch prolongiert, peroral behandelt. Bei keinem der Männer war ein Verschwinden der Trichomonaden (oder eine Änderung im klinischen Bild der manifesten Fälle) festzustellen. Bei 2 Männern waren nach der Behandlung eindeutig mehr Trichomonaden als vor der Kur vorhanden, was vielleicht als eine spontane Schwankung aufgefaßt werden kann, vielleicht aber eher als eine Stimulation durch zu schwach wirksame Dosen (Randwirkungseffekt). Beschwerden wurden von 6 der behandelten 7 Männer geäußert, bei 2 Männern waren Nebenerscheinungen objektiv feststellbar.

Die beobachteten Mißerfolge decken sich mit den Erfahrungen anderer europäischer Autoren.

Trichomycin kann in der zur Verfügung gestandenen Form gegen die urogenitale Trichomoniasis des Mannes nicht als peroral wirksam betrachtet werden. Seine weitere Anpreisung in der erprobten Form mit dieser angeblichen Indikation nicht gutzuheißen.

## Summary

After the negative results obtained from preliminary trials carried out in 1955 in a small number of cases and with low dosage 7 men suffering from urogenital trichomoniasis of various types were administered trichomycin in high, partly in extremely high dosage and partly over prolonged periods. In none of the men was the disappearance of trichomonads demonstrable (or change in the clinical picture of the manifest cases). In 2 men unequivocally more trichomonads were found after treatment than before which, however, may be regarded as spontaneous fluctuation, or else perhaps

rather stimulation due doses of low efficacy ("marginal elevation effect"). Complications were made by 6 out of 7 men in 2 side effects were objectively ascertainable. The observed failures concur with the experiences of other European authors.

Trichomycin may not be considered efficacious in uro-genital trichomoniasis in men if administered orally. Its value in the dispersed form cannot be approved for this alleged indication.

### *Résumé*

Après les résultats négatifs obtenus d'essais préliminaires réalisés en 1955, avec un petit nombre de cas et mettant en œuvre des doses faibles, sept hommes atteints de trichomonose uro-génitale de type divers reçurent de la trichomycine en grande quantité: les uns à doses élevées, les autres pendant de longues périodes.

On ne put prouver la disparition du trichomonas chez aucun d'eux (non plus qu'un changement dans le tableau clinique de ces cas). Chez deux malades, on put incontestablement trouver plus de trichomonas après le traitement qu'avant, ce qui peut évidemment être qu'une évolution spontanée, ou peut-être plutôt une stimulation due à des doses trop faibles (élévation du seuil); six malades sur sept se plaignirent du traitement; chez deux d'entre eux des effets secondaires furent objectivement décelés.

L'échec de l'essai de ce produit est en accord avec les résultats d'autres auteurs européens.

La trichomycine ne peut être considérée comme active, par voie buccale, dans la trichomonose uro-génitale chez l'homme.

(Service de Vénérologie de l'Hôpital Notre Dame Montréal, Canada)

## Traitement de la trichomonase chez l'homme par un nouveau dérivé de l'imidazole

Treatment of Trichomoniasis in the Male with New Imidazole Derivath  
Behandlung der Trichomoniasis beim Manne durch einen neuen  
Imidazolabkönnung

LUCIEN SYLVESTRE, ZOLTAN GALLAI ET JACQUES ETHIER

Le traitement de l'urétrite à trichomonas chez l'homme est un problème extrêmement difficile malgré qu'elle ait certaine tendance à guérir toute seule (DUREL et al.)

Les méthodes les plus diverses ont été employées: instillations urétrales de solution neutre d'acrislavine 1 p. 2000 (CORNELL ET RIBA) acétarsol avec massages prostatiques (BAUMEISTER ET HOLLINGER) mandélate de calcium (STRAIN) injections uréthro-vésicales d'une solution d'oxycyanure de mercure et massages prostatato-vésiculaires (HARKNESS) instillations urétrales de nitrate d'argent 1 p. 200 (LECA) de mercurochrome (HOULKE WERNZEL GAUTIER ET GAHYDE) de permanganate de potasse (HARKNESS ET KIVO) d'une solution arsenicale pentavalent (DUREL, SIBOULET HARASZTI WILLCOX) le stovarsol (DUREL, SIBOULET PICINELLI) l'éméune (PICINELLI) la gelée urétrale de Conesune (GODET DUREL, SIBOULET WILLCOX) bougie urétrale à base de nitrofurazone (DUREL, SIBOULET WILLCOX) les divers antibiotiques par voie orale comme la tetracycline (PATIALA ET VERA GREENE, CANDIANI, LANG RAKOFF ET SHOLES, HARKNESS) l'aurofomycine (McVAY LAIRD FLANAGAN ET SPRUNT GREENBLATT ET VARFIELD BRADBURN HARKNESS etc.) le 2 acétylamino-5 nitrothiazole ou aminotriazole (BARNES et coll. PERL et coll. PLENNI et coll., CATTERALL

etc.) le 2-formamide-5 nitrothiazol (BUNIBY et coll.) la trichomycine (MAGARA et coll. DUREL et SIBOULET CATTERALL, BAUER, SYLVESTRE et coll. etc.) mais l'efficacité de tous ces traitements resta douteuse.

Au début de cette année, DUREL et coll. ont présenté devant la Société française de Gynécologie un compte rendu des essais de traitement de la trichomonase urogénitale par un nouveau dérivé de l'imidazole le 8823 R.P. Leurs résultats sont nettement supérieurs à ceux des autres traitements employés jusqu'à aujourd'hui. Ce nouveau dérivé employé par la seule voie orale a été montré actif et les résultats cliniques obtenus ont été excellents.

COSAR ET JULOU au cours de leurs recherches sur les produits inhibant le développement du *Trichomonas urogenital* sont arrivés à trouver un autre dérivé de l'imidazole beaucoup plus actif, tant *in vitro* qu'*in vivo* que ceux trouvés par NAKAMURA ET HORIE (1956) 1 (hydroxy 2 éthyl) 1 méthyl 2 nitro-5 imidazole ou 8823 R.P., ou FLAGYL. La toxicité est très faible per os, chez la souris, la dose létale 50 % est de 4,3 g /kg. La toxicité chronique a été contrôlée chez 10 rats, avec une dose quotidienne de 50 mg /kg pendant un mois. Les examens hématologiques, biologiques et histologiques ont donné des résultats identiques chez les animaux témoins et chez les traités.

Sur les cultures de T.V. le 8823 R.P. est actif à 1 p 400 000. Le produit est inactif sur le *Candida Albicans*, même au 1/1000 mais, d'autre part, il n'a aucun effet nocif sur le bacille de Döderlein (COSAR ET JULOU DUREL et coll.)

Son activité trichomonacide *in vivo* a été étudiée par COSAR ET JULOU selon la technique d'inoculation de SCHNITZER et coll. (1950) reprise en 1955 par LYNN, par CUCKLER et leurs coll. Ils ont injecté sous la peau dorsale des souris 0,5 ml de culture pure. Ils ont constaté que chez les souris sans traitement se sont développées des collections purulentes ou pullulent les trichomonas. Par contre chez les souris traitées tout de suite après l'inoculation, une fois par jour pendant 4 jours, il n'y avait pas formation d'abcès, et il n'y avait pas de T.V. au microscope sur les frottis.

Dans ce cas particulier le produit empêche l'abcès parasitaire per os à 12 mg /kg.

Les dosages colorimétriques et bactériologiques ont montré que chez le rat 10 à 15 % du produit s'éliminent par l'urine en 48 heures.

Tableau I

No. des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de Trichomonas		Traitement avec Ilogyl		Résultats	
			foetus	culture	Doses	Durée	foet.	cul.
1	5 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
2	5 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
3	11 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
4	2 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
5	6 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
6	18 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
7	6 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
8	5 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
9	2 mois	urétrite et prostatite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
10	5 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
11	2 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
12	3 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
13	2 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
14	6 mois	urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
15	2 mois	urétrite à trichomonas	nég.	pos.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.

Les résultats du laboratoire et les résultats cliniques obtenus par DUREL et coll. ont paru suffisants pour que nous commençons une série de traitements à notre consultation à l'Hôpital Notre Dame.

Nous avons divisé notre travail en 2 parties

- 1 Chez l'homme nous allons vous parler des résultats obtenus.
- 2 Chez la femme Mme FORTIER qui vous entretiendra demain des résultats qu'elle a obtenus pendant plus de trois mois de traitement.

## d'une goutte après massage prostatique

I semaines		II semaines		III semaines		IV semaines		Observations	Résultats
Uré.	Uré.	Uré.	Uré.	Uré.	Uré.	Uré.	Uré.		
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
		nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
		nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			sécrétion prostatique abs. tricho.	guérison

## Méthode

La présence du trichomonas a été recherchée attentivement dans la sécrétion uréthrale de chaque cas présenté aux consultations. Quelquefois, la présence du trichomonas a pu être démontrée assez facilement, mais dans certains cas il a fallu plusieurs examens. Dans les cas No. 1 à 14 nous n'avons pu révéler la présence du trichomonas que dans le culot de centrifugation de l'urine, dans le cas

No 5 dans la 5e goutte urétrale, car dans les quatre premières, nous étions incapables de trouver du trichomonas.

Dans chaque cas, l'examen a été fait à l'état frais, entre lame et lamelle et même dans les cas positifs nous avons fait des cultures. Ainsi, nous avons pu démontrer la présence du trichomonas dans la goutte à l'état frais dans 14 cas, mais la culture a été positive dans tous les 15 cas.

Les patients étaient ensuite interrogés sur leurs rapports sexuels et les partenaires des cas No. 6, 7 8, 9 10, 11 12 13 ont été examinées et traitées.

Nous désirons souligner l'importance de l'interrogatoire du patient et le traitement immédiat de sa partenaire.

Après avoir examiné ces patients et les avoir trouvés porteurs de trichomonas, nous avons interdit les boissons alcooliques et les rapports sexuels.

Dans chaque cas, le produit était prescrit sous forme de comprimés dosés à 250 mg par voie buccale, 2 fois par jour pendant 10 jours. Dans certains cas (No 1 2, 5 14) une gelée urétrale à 5% était également employée.

Dans un autre groupe, nous avons traité 7 cas d'urétrite non-gonococcique chez lesquels, ni à l'état frais ni dans les cultures nous n'avons pu démontrer la présence de trichomonas.

Deux d'entre eux, les cas No 1a, 2a, nous ont amené leurs partenaires chez lesquelles la présence du trichomonas fut démontrée pour cette raison et pour voir l'action du produit sur les urétries ou la présence du trichomonas n'a pu être relevée, nous avons décidé de donner le produit à cette série de malades. Ces derniers n'ont reçu que les comprimés dosés à 250 mg., par voie buccale, 2 fois par jour pendant 10 jours. Le traitement terminé dans les 2 séries, nous avons examiné attentivement leurs sécrétions après massage prostatique, à l'état frais et nous avons fait plusieurs cultures.

#### *Critères de guérison*

Nous avons basé la guérison sur les critères suivants

- 1 Disparition de l'écoulement et de la goutte matinale.
- 2 Urine limpide, sans filaments.
- 3 Après massage prostatique, pas de présence de trichomonas dans la sécrétion vésiculo-prostatique, ni à l'état frais, ni dans les cultures. Ceci observé au moins pendant un mois après terminaison du traitement

### Résultats

(voir tableaux I et II)

Sur le tableau I nous avons traité 6 cas d'uréthro-prostatites à trichomonas et 9 cas d'urétrites à trichomonas, au total 15 cas. Chaque malade a reçu une cure de produit 8823 R.P. à raison de 2 comprimés à 250 mg par jour pendant 10 jours. L'action du produit était nette et rapide. Dans aucun cas, nous n'avons pu trouver de trichomonas ni à l'état frais dans les sécrétions prostatiques ni dans les cultures.

Les urines sont devenues limpides et sans filaments.

Les contrôles étaient faits, dans la majorité des cas, 2 4 8 et 10 semaines après le traitement. Ces résultats paraissent incroyables, mais ils sont réels. Nous avons essayé, par tous les moyens (nombreuses cultures, massages prostatiques répétés, examen du culot de centrifugation de l'urine, etc.) de démontrer la présence du trichomonas dans quelques cas, mais ce fut en vain.

Le présent exposé aurait été plus facile et peut-être plus démonstratif si nous avions pu trouver du trichomonas dans 1 ou 2 cas seulement, mais malgré nos efforts, ce fut impossible.

Le tableau vous montre les examens répétés après massages prostatiques et les résultats obtenus. Avec DUMAZ et coll. nous pouvons dire que c'est la première fois que nous observions une série aussi encourageante. La guérison de nos malades a été évidente et ils ont été heureux d'être débarrassés de cette nouvelle maladie vénérienne la trichomonase (Tabl. I)

Dans la deuxième série (voir tableau II) où nous avons traité 7 cas d'urétrites non-gonococciques et où la présence du trichomonas n'a pu être démontrée, les résultats ont été moins bons. Sur 7 cas, nous avons eu 1 échec où la goutte matinale et la présence de nombreux filaments dans l'urine ont persisté. Dans deux cas parmi les 5 autres (No. 1a, 2a) cas qui ont tous été guéris par le 8823 R.P. nous pouvons supposer que l'urétrite était due au trichomonas car leurs femmes ont présenté, à l'examen, une vaginite à trichomonas. Nous pensons que c'est pour cette raison que le produit a agi aussi bien. La tolérance a été très bonne et aucun de nos malades ne s'est plaint d'effets secondaires (pesanteur gastrique, diarrhée ou autres) (Tabl. II)



Tableau II

No. des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de l'écoulement Trichomonas		Traitement avec Flagyl		Examen 2 semaines	
			frottis	culture	Dose	Date	sec.	cul.
1	2 mois	urétrite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
2	15 j.	urétrite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
3	2 sem.	urétrite et prostatite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg. 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
4	3 jours	urétrite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
5	7 jours	urétrite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
6	5 jours	urétrite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.
7	6 mois	urétrite non gonococcique	nég.	nég.	250 mg 2 f.p.j.	10 jours	nég.	nég.

## Discussion

La discussion est facile quand il y a des échecs quand il y a à discuter de bons et mauvais résultats, mais quand, sur 15 urétrites et prostatites à trichomonas, il y a 15 guérisons, la question est plus délicate.

Nos résultats confirment ceux de DUREL et coll., et tous ensemble confirment les résultats de laboratoire de COSAR et JULOU à savoir que le 8823 R.P. est le produit le plus actif actuellement contre le trichomonas.

Nous devons souligner que chez presque tous nos malades nous avons, pendant des mois, malgré les traitements usuels les plus divers, retrouvé le trichomonas, soit dans l'écoulement, soit dans la sécrétion après massage prostatique et que, aussitôt après l'emploi de ce nouveau produit, le 8823 R.P. chez les mêmes malades nous avons été incapables de démontrer la présence du trichomonas.

Comment expliquer par contre les résultats obtenus dans la deuxième série ou il s'agissait, au moins dans 5 cas, d'urétrites sans trichomonas? Nous savons que le produit est sans action sur les

## d'une goutte seule comme prophylaxie

						Observations	Résultats
4 semaines		6 semaines		8 semaines			
tot.	coll.	tot.	coll.	tot.	coll.		
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	chez sa femme, vaginite à trichomonas; chez lui, nous n'avons pas trouvé de trichomonas dans l'écoulement	guérison
nég.	nég.					chez sa femme, vaginite à trichomonas; chez lui, nous n'avons pas trouvé de trichomonas dans l'écoulement	guérison
nég.	nég.					Dans l'urine, nombreux filaments dans le frottis, nombreux polyuréthrales	échec
nég.	nég.					Dans l'urine pas de filaments. Pas de goutte matinale	guérison
nég.	nég.					Pas de goutte matinale, les urines sont claires, sans filaments	guérison
nég.	nég.					Pas d'écoulement, urines claires sans filaments	guérison
						Il y a 6 mois, trichomonas dans le frottis. A l'examen, après traitement, pas de trichomonas, pas de goutte matinale, urines sans filaments	guérison

monilia, mais peut-être a-t-il une certaine action sur les autres agents des urétrites non-gonococciques. Sur 5 cas, nous avons eu 4 guérisons. De quelles sortes d'urétrites s'agit-il? Nous allons continuer de donner le produit à d'autres malades pour pouvoir trouver la solution.

## Conclusions

Le produit 8823 R.P. trouvé par COSAR ET JULOU est un produit actif *in vitro* et *in vivo* sur la trichomonase humaine. Il est actif chez l'homme par voie orale avec une posologie moyenne de 500 mg par jour pendant 10 jours. Pas de différence, dans le traitement, entre l'emploi de la voie orale seule ou l'emploi combiné voie orale et gelée uréthrale.

Sur les 15 malades à urétrites et prostatites à trichomonas, la présence du trichomonas n'a pas pu être démontrée après le traitement, et la guérison se maintient après plus de 2 mois d'observation.

### *Résumé*

Les auteurs ont traité 15 cas d'urétrites et prostatites à trichomonas avec un nouveau dérivé de l'imidazole, par voie orale et ont obtenu 15 guérisons. Le produit est très actif sur le trichomonas et c'est la première fois que les auteurs obtenaient un résultat aussi encourageant.

Ils ont traité également 7 urétrites non gonococciques sans trichomonas, avec le même produit et les résultats obtenus sont 6 guérisons et 1 échec. Pour le moment, ils ne peuvent expliquer l'action du produit sur les autres causes de l'urétrite non-gonococcique.

### *Summary*

The new derivative of imidazole employed, with complete success, in 15 cases of trichomonal urethritis and prostatitis was 1-(2'-hydroxy-ethyl)-2-methyl-5-nitro-imidazole. The drug is also known as RP 8823 or Flagyl. The medication was also employed in non-gonococcal non-trichomonal urethritis of 7 cases, 6 were cured. At present, the mode of action in this disease is unexplained.

### *Zusammenfassung*

Die Verfasser behandelten 15 Fälle von Trichomonadenurethritis und -prostatitis mit einem neuen Imidazolabkömmling und haben 15 Heilungen erreicht. Die Substanz zeigt eine gute Wirksamkeit gegenüber Trichomonaden. Auch 7 nicht gonorrhoeische Urethritiden wurden mit dem gleichen Medikament behandelt. Ergebnis 6 Heilungen, ein Versager. Eine Erklärung dieser guten Wirkung bei der unspezifischen Urethritis ist z. Zt. noch nicht möglich.

Hôpital du Val de Grâce, Paris, France

## La chrysothérapie des atteintes articulaires du syndrome uréthro-oculo-synovial

Chrysotherapy of Joint Involvements in the Urethro-Oculo-Synovial Syndrome

Die Goldbehandlung der Gelenkveränderung beim urethro-oculo-synovialen Syndrom

A. DARBON\* ET A. PORTAL\*\*

Au cours de ces dernières années nous avons eu l'occasion de traiter dans le Service des Maladies Infectieuses du Val de Grâce plusieurs dizaines de malades atteints de syndrome uréthro-oculo-synovial. Tous ces malades étaient de jeunes soldats et provenaient d'Afrique du Nord où ils avaient effectué un séjour qui dans la majorité des cas, n'excédait pas un an. Laissant, dans ce travail résolument de côté tous les problèmes épidémiologiques, étiologiques et pathogéniques que soulève ce curieux syndrome rencontré avec une fréquence inaccoutumée et en dehors de toute épidémie de dysenterie bacillaire parmi les troupes d'Afrique du Nord, nous voulons nous contenter d'envisager ici les difficultés de la thérapeutique et les solutions que l'expérience nous a conduits à adopter devant certaines évolutions d'une sévérité et d'une chronicité désespérante.

Parmi les malades atteints de cette affection il convient de distinguer deux catégories

*La première* qui groupe heureusement le plus grand nombre de sujets, comprend tous ceux dont les atteintes articulaires guérissent dans un délai qui va de quelques semaines à deux mois. Les anti

\* Professeur au Val de Grâce (chaire d'Épidémiologie et des Maladies des Armées).

\*\* Agrégé du Val de Grâce.

biotiques quels qu'ils soient nous paraissent dans tous les cas avoir fait parfaitement la preuve de leur inefficacité. La Cortisone et ses dérivés ou les anti inflammatoires utilisés d'emblée à des doses relativement importantes, puis lentement et prudemment régressives, permettent de voir s'amender les signes cliniques cependant que le syndrome biologique tend vers la normale, tantôt de façon lente et progressive, tantôt de façon plus irrégulière. Dans ces cas - les meilleurs - l'affection évolue assez rapidement vers la guérison et il est possible de sevrer d'hormonothérapie les malades dans un délai maximum de un à deux mois notons tout de suite que les doses nécessaires pour masquer douleurs et fluxions articulaires sont généralement élevées (de l'ordre de 40 à 50 mg de Delta-Cortisone et de l'ordre de 30 à 40 mg de Triamcinolone) - et qu'elles ne peuvent être longtemps prolongées impunément. C'est là une différence fort importante à notre sens avec la P.C.E. ou des traitements d'entretien à doses minimes efficaces peuvent être longuement poursuivis sans danger. Les séquelles immédiates, lorsque la période inflammatoire s'est éteinte, sont alors constituées par une atrophie généralement importante des groupes musculaires sus et sous-jacents aux articulations atteintes. En même temps s'objective un certain degré d'hyperlaxité ligamentaire. Ces atteintes séquellaires régressent habituellement en quelques mois sous l'influence de la kinésithérapie. Des épisodes arthralgiques peuvent encore s'observer au cours de cette période, sans signes inflammatoires locaux ni perturbation de la vitesse de sédimentation ils demeurent justiciables des seuls antalgiques.

La deuxième catégorie de malades - qui fait l'objet de la présente étude - pose des problèmes plus complexes qui nous ont semblé plus intéressants à considérer. Chez ceux-ci en effet, l'atteinte inflammatoire polyarticulaire évolue d'une façon subaiguë, traîne en longueur plusieurs mois et paraît très peu sensible à l'hormonothérapie. C'est ainsi que l'on est conduit, chez de tels malades, à poursuivre les dérivés cortisoniques à des doses élevées et ceci pendant plusieurs mois, au prix de grandes difficultés de tolérance et d'incidents multiples dont quelques-uns peuvent être, on le sait, redoutables.

Nous résumerons 7 observations de malades dont les signes cliniques et biologiques mal couverts par une corticothérapie cependant utilisée à haute dose rechutaient dès la moindre tentative de réduction posologique. Il nous a paru opportun d'envisager alors le traitement de ces malades par les Sels d'Or et sont les résultats obtenus dans ces cas difficiles que nous désirons rapporter.

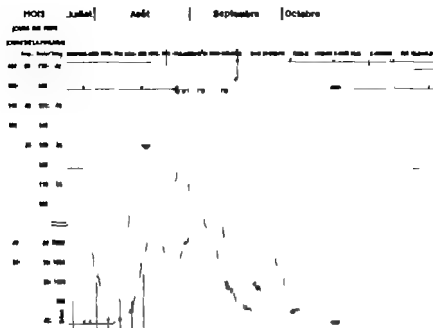


Fig 1 Observation 1

Précisons auparavant que la technique de traitement a toujours été identique : les malades étaient soumis à la corticothérapie à la dose minima efficace. Ils ont alors reçu des injections intramusculaires bi-hebdomadaires d'une solution à 2% de sulfure d'or colloïdal (*Aurosulfiés*) selon la posologie progressive habituelle : 1 ml puis 2 ml, 3 ml, 4 et enfin 5 ml par injection, celles-ci étant répétées tous les 4 et 5 jours, pour une cure totale de 60 ml du produit correspondant à 1 g d'Or métal. Les précautions habituelles - contrôle hématologique, contrôle des fonctions rénales - ont été prises au cours du traitement et nous n'avons noté aucun incident. La posologie journalière de la Delta-Cortisone était abaissée au prorata de l'amélioration obtenue et ajustée en permanence à la dose minima efficace jusqu'à la suppression complète de l'hormone.

### Observations

#### N<sup>o</sup> 1 F Jean

Sujet de 20 ans - en service en Afrique du Nord depuis 6 ans - le début de l'affection, qui remonte à juin 1958, est caractérisé par le triple syndrome : apparition de brûlures à la miction, 10 jours plus tard apparition d'une conjonctivite bilatérale, peu

de temps après surviennent des arthralgies intéressant les genoux et l'articulation tibio-tarsienne gauche, entraînant une impotence fonctionnelle importante. L'examen montre une tuméfaction douloureuse de l'articulation tibio-tarsienne gauche avec douleur à la mobilisation, oedème à la face dorsale du pied. Un traitement par la Chloroquine est institué à raison de 4 comprimés par jour (soit 400 mg) pendant un mois, qui amène aucune amélioration. Ce malade est alors évacué le 20 juillet 1958 sur l'hôpital militaire du Val de Grèce. Les tétantes articulaires décrites sont identiques. Nous notons par ailleurs une atrophie importante des membres inférieurs, prédominant à gauche. Un traitement par la Delta Cortisone (Cortimyl) - 40 mg par jour - est commencé le 23 juillet et poursuivi pendant un mois.

Fin août, soit 2 mois et demi après le début, les signes articulaires étant aussi importants, la vitesse de sédimentation toujours élevée, on se décide à instituer un traitement par le Sulfure d'Or qui amène progressivement une amélioration importante de la sérologie clinique et un retour définitif à la normale de la vitesse de sédimentation. Toute hormonothérapie peut être alors arrêtée.

#### N<sup>o</sup> 2: C Tms

24 ans  $\frac{1}{2}$ . Séjour en Afrique du Nord (Constantinois) depuis 3 mois  $\frac{1}{2}$ . Aucun antécédent pathologique. Le début de l'affection remonte au 1<sup>er</sup> août, par un épisode diarrhéique. 8 jours plus tard apparaissent des brûlures à la miction, suivies d'un écoulement urétral. Enfin le 15 août un syndrome poly-arthralgique intéressant l'épaule et le coude gauche, le genou gauche. Il n'y a pas de conjonctivite. La vitesse de sédimentation est à 95/120. Ce malade reçoit en premier lieu une cure de Phényl-butasone (500 mg par jour) qui n'amène aucune sédation.

Un traitement cortisonique est alors entrepris aux doses de 300 mg le premier jour 250 - 200 - 150 les jours suivants, poursuivi pendant 3 semaines, qui amène qu'une sédation modeste. Ce malade est alors évacué sur l'hôpital du Val de Grèce. D'autres articulations ont été touchées, depuis le début, coude et poignet droits, tibio-tarsienne gauche, métatarso-phalangienne gauche. Il existe une atrophie importante des muscles de l'avant-bras droit, des membres inférieurs, la marche reste possible mais est difficile. Un traitement par la Delta Cortisone à la dose de 50 mg est institué, complété par la Chloroquine (500 mg pro die) qui amène une amélioration. Au début novembre, près plus de 3 mois d'évolution et en présence d'une aggravation du syndrome polyarthralgique, de la persistance d'une vitesse de sédimentation irrégulière mais très élevée, nous commençons un traitement par les Sels d'Or. Les résultats sont apparemment spectaculaires, l'amélioration survient dès le milieu de la cure. Peu de temps après la fin de la cure, les articulations ne sont plus douloureuses, la vitesse de sédimentation revient à la normale, le malade sort alors de l'hôpital, toute corticothérapie arrêtée.

#### N<sup>o</sup> 3: P Gabriel

Sujet de 20 ans. En Afrique d Nord depuis 3 mois et demi. Présente un début identique à celui de l'observation précédente. En effet, épisode diarrhéique d'une durée de 4 jours le premier août, le 11 août apparaît une urétrite, le 13 une conjonctivite bilatérale. Les arthralgies surviennent le 18 août, atteignent le genou et la tibio-tarsienne droite et quelques jours plus tard le genou gauche. Fébricule à 38°. Au point de vue thérapeutique l'association Pénicilline Delta-Cortisone (50 mg) poursuivie pendant trois semaines rest sans action et le malade est, dans ces conditions, évacué sur l'hôpital militaire du Val de Grèce. A son arrivée, l'état général est atteint, le facès infecté, la conjonctivite est toujours très importante. L'uréthrite persiste accompagnée de balanoite érosive. L'examen des articulations montre des genoux très globuleux, douloureux, en demi-flexion, chauds à la palpation. On note un certain degré d'hydrartrose. Les 2





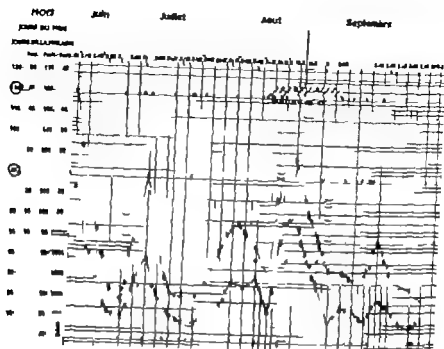


Fig. 4 Observation 4.

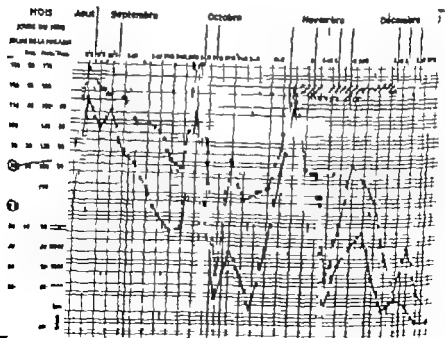


Fig. 5. Observation 5.

tibio-tarsiennes sont augmentées de volume, élargies, douloureuses. Il existe une amyotrophie importante des 2 membres inférieurs. Dès son arrivée la corticothérapie est reprise à la dose de 50 mg par jour puis régressive, mais une rechute le 10 octobre oblige à reprendre une posologie plus élevée. Le 11 octobre un traitement par la Chloroquine est commencé. Début novembre, soit près de 3 mois après le début et constatant l'échec de la corticothérapie dont témoignent la persistance des arthralgies et d'une vitesse de sédimentation très élevée, un traitement par le Sulfure d'Or est institué. Dès la fin de ce traitement les progrès sont tels que le malade peut marcher sa sédimentation ne tarde pas à revenir à des chiffres normaux.

En résumé, syndrome oculo-urétror-synovial traité pendant 3 mois sans succès par l'association antibiotique - delta-cortisone - Chloroquine - aspirine. Une cure de Sulfure d'Or limitée dès la fin du troisième mois amène la sédation du syndrome en un mois.

#### N<sup>o</sup> 4 R. M.

Recrue de 21 ans 15 mois de service en Afrique du Nord - Aucun antécédent pathologique.

#### Début de l'affection.

Se situe aux premiers jours de mai 1958 et se caractérise par

- un épisode diarrhéique 15 à 20 selles par jour Examen coprologique négatif. Sédation spontanée.

8 jours après apparaissent des arthralgies de la cheville droite, puis du genou droit, enfin de la hanche droite.

Quelques jours après l'atteinte articulaire surviennent conjonctivites bilatérales et brûlures à la miction sans qu'un écoulement soit constaté.

La température est à 37° 5-38°

Examen à l'entrée dans le service (après un mois d'évolution)

Régression des brûlures à la miction en 10 jours, de la conjonctivite en 15 jours.

Par contre persiste le syndrome articulaire

de la cheville droite avec aspect normal mais limitation douloureuse des mouvements,

du genou droit chaud, douloureux, augmenté de volume, en demi-flexion difficile à réduire,

de la hanche droite limitation des mouvements d'abduction mais sans douleur Vitesse de sédimentation à 80-120.

Toutes investigations biologiques sont négatives.

#### Traitement.

Le malade est d'abord mis à l'association Delta-Cortisone-Spiramycine. Les doses de Delta-Cortisone utilisées sont de l'ordre de 40 puis 111 milligrammes par jour. Ce traitement est poursuivi pendant un mois et demi. Devant la persistance des arthralgies, d'une accélération de la vitesse de sédimentation, un traitement par la Chloroquine (500 mg par jour) est mis en œuvre, qui n'apporte aucune amélioration.

La Delta-Cortisone une action certaine, tant sur les signes fonctionnels que biologiques, cependant l'affection évolue sur un mode subaigu et une amélioration relative est parfois obtenue que dément quelques jours plus tard une rechute marquée par la réapparition des arthralgies, une élévation à 38° et une accélération de la vitesse de sédimentation.

Après 3 mois d'évolution, nous décidons de mettre en œuvre un traitement par le sulfure d'Or. Dès la fin de la cure, la vitesse de sédimentation redevient normale au cours de la cure elle-même les doses de Delta-Cortisone ont été progressivement

abaissées et nous la supprimons dix jours après. L'amélioration est importante. Les arthralgies ont disparu. Un gain de poids de 10 kilogrammes teste l'amélioration de l'état général. Revu trois mois après, il persiste aux changements de temps des arthralgies fugaces, séquelles, mais la vitesse de sédimentation est normale.

#### *No. 5. B Lucien*

Cette observation présente pour nous, un grand intérêt. Sujet de 21 ans 2 mois de service en Afrique du Nord. Aucun antécédent pathologique ancien.

En juin 1957 crise de rhumatisme articulaire aigu ayant laissé aucune séquelle cardiaque.

#### *Histoire de l'affection.*

Le début se situe 5 semaines après son arrivée en Afrique du Nord, le 14 août, par un syndrome diarrhéique avec 3 à 4 selles liquides par jour

- le 10 août urétrite peu exsudative

- le 12 août conjonctivite bilatérale

le 14 août apparition d'une arthrite de la tibia-tarsienne droite, suivie 8 jours après d'une atteinte du genou droit.

Ce malade est traité pendant un mois puis, devant la persistance des arthralgies, est évacué sur l'hôpital militaire du Val de Grâce.

*Examen à l'entrée* (8 septembre 1958, soit 40 jours après le début):

Température sensiblement normale

Balanite érosive en collerette autour de l'orifice urétral, sans écoulement.

*Atteinte articulaire:*

du genou droit, gros, tuméfié, douloureux, petit choc rotulien, signe du tiroir important

genou gauche globuleux, cul-de-sac sous quadriceps infiltré de la cheville droite

Atrophie musculaire importante des muscles de la cuisse et du mollet droit.

Par ailleurs examen somatique normal.

Vitesse de sédimentation aux environs de 120 mm pour la première heure.

#### *Traitement:*

A son arrivée en France, ce malade déjà en son traitement par le Delta-Cortisone à raison de 50 milligrammes par jour dont il n'a pas tiré bénéfice.

C'est cependant la même thérapeutique qui est reprise, à la dose de 40 mg par jour associée à la Chloroquine (500 mg par jour)

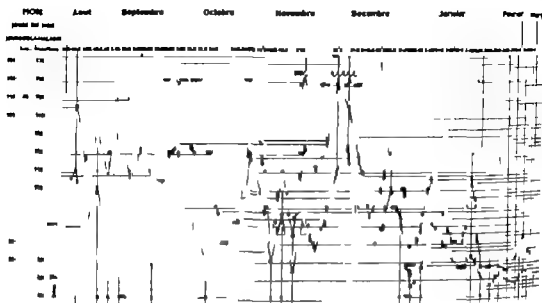
Assez rapidement l'installe un syndrome net d'hypercorticisme avec aspect lunaire et érythrosique du visage, acné importante des épaules et du dos, vergetures pourpres des fesses et de la face externe des cuisses. Il y a pas d'hypertension artérielle, ni de glycosurie, la glycémie est normale.

Au cours du mois d'octobre une amélioration fonctionnelle se dessinant, le syndrome d'hypercorticisme nous invite à réduire progressivement les doses de Delta-Cortisone. Mais survient alors une rechute sévère des manifestations articulaires, en même temps qu'apparaît une sclérose à 38° tandis que la vitesse de sédimentation remonte à 67/94

Après 3 mois de traitement, nous considérons que l'échec thérapeutique par l'association Delta-Cortisone/Chloroquine est net. Tous les symptômes ont réapparu, aggravés par l'hypercorticisme thérapeutique. C'est alors que nous commençons une cure par les Sels d'Or qui amène très rapidement une amélioration fonctionnelle rapide tandis que peu après la fin de la cure la vitesse de sédimentation se normalise

Il s'agit bien d'une guérison, ainsi que nous nous pu le constater trois mois après.





**Fig 7 Observation 2**

troubles vaso-moteurs des membres inférieurs, qui sont humides en permanence et légèrement cyanosés.

**Articulations.** Les genoux sont globuleux en demi-flexion, signe du tirail important, articulation tibio-tarsienne gauche élargie, empâtée, douloureuse spontanément et à la mobilisation, les articulations des épaules et des coudes, quoique non déformées, sont très douloureuses et ne permettent au malade que des mouvements restreints.

*Asinus asinarius* Il n'existe plus d'écoulement urétral ni de conjonctivite.

En présence d'un tel sujet, dont l'affection évolue depuis près de 2 mois, tenant compte de notre expérience antérieure nous associons d'emblée la Delta-Carbonyl à 40 milligrammes par jour à une cure de Sels d'Or.

Commencée en décembre, elle va entraîner en un mois une amélioration spectaculaire de l'état clinique. En quelques jours le malade va pouvoir alimenter comme mobiliser ses articulations et marcher tandis que l'état général s'améliore, qu'une reprise du poids de 7 kilogrammes est notée. Au point de vue biologique, la vitesse de sédimentation, qui était à 62/107 mm au début de la cure, revient à des chiffres normaux dès la cure terminée.

Ce malade, revu trois mois après, ne présente plus d'amyotrophie; quelques arthralgies persistent aux changements de temps, mais la vitesse de sédimentation est normale.

## Ag. 7 L. Leads

20 ans, 20 mois de service dont 7 en Afrique du Nord. Aucun antécédent pathologique.

### Histoire de la maladie

Début en juillet 1958 par un épisode diarrhéique (5 selles par jour) ayant duré une semaine.

Le 10 juillet algies vives du tendon d'Achille gauche, qui est tuméfié, en même temps qu'apparaissent des brûlures à la miction, une pollakiurie ainsi qu'une balanite érosive. Le 13 juillet arthralgies costo-fémorales droites. Apparaissent successivement ensuite des arthralgies des genoux, des deux épaules. Un traitement par la Delta-Cortisone est mis en œuvre. Après six mois de traitement ce malade, non amélioré est évacué sur l'hôpital militaire du Val de Grâce.

Nous constatons à son entrée un amaigrissement extrêmement important (poids 42 kilogrammes) avec amyotrophie importante, symétrique, des deux membres inférieurs - genou droit globuleux, choc rotulien, hyperlaxité ligamentaire - avec signes du tiroir. Articulation tibio-tarsienne gauche empiétée.

Poursuit du traitement par la Delta-Cortisone à la dose de 50 milligrammes, associée à la Spiramycine (2 grammes par jour et à la Chloroquine 500 mg par jour).

Exal de Triamcinolone (40 mg par jour), après échec de la Delta-Cortisone. La constatation de traces d'albumine dans les urines, l'amaigrissement important, nous font retarder la mise en œuvre de la chrysothérapie.

Après trois mois III demi d'évolution, nous notons

1. L'extension de la polyarthrite qui intéresse successivement le genou gauche, l'articulation temporo-mandibulaire droite, la scapulo-humérale gauche - les genoux sont tuméfiés, globuleux. Il existe un empiètement douloureux de la tibio-tarsienne gauche et une infiltration péri-tendineuse du tendon d'Achille - Arthralgies scapulo-humérales limitant les mouvements - Arthrite inter-vertébrale de L 3, L 4 avec empiètement interépiplocaux sans contracture ni attitude vicieuse.

2. L'accroissement de l'amaigrissement et des amyotrophies, qui sont considérables et prédominent aux segments sus- et sous-jacents aux articulations atteintes.

Une hyperlaxité considérable des genoux, des tibio-tarsiennes, véritables membres de polichinelle.

Des troubles vaso-moteurs extrémités pâles, froides, humides et surtout l'apparition d'une parakératose infectieuse, étendue et rebelle, faite de lésions cutanées érythémato-papuleuses et squameuses, prédominant aux plis de flexion, aux régions génitales et à la racine des cheveux, non prurigineuses.

Malgré l'existence de traces d'albumine dans les urines et de lésions cutanées, l'aggravation du syndrome poly-articulaire nous oblige à envisager une cure de sel d'or qui est entreprise le 15 novembre. Terminée mi-décembre, elle coïncide avec une amélioration fonctionnelle du état du malade dont l'état général devient meilleur (reprise du poids de 7 kilogrammes) la sédimentation revient progressivement à la normale au cours du mois suivant, et la Delta-Cortisone, toujours associée, pourra être stoppée fin janvier. Les lésions érythémato-squameuses ont guéri par simple traitement local. L'albuminurie persiste à l'état de traces intermittentes.

À sa sortie de l'hôpital, ce soldat est pourvu de chaussettes et de genouillères orthopédiques afin de pallier les inconvénients de l'hyperlaxité ligamentaire. Revu au mois d'avril, l'état de ce sujet est très satisfaisant. Persistance de quelques arthralgies. Vitesse de sédimentation normale.

À noter chez ce patient, au point de vue radiographique, une calcification du ligament latéral interne du genou droit - maladie de Pellegrini-Sica.

### Discussion

Ainsi qu'en témoignent ces observations et les courbes qui leur sont jointes, les résultats de la chrysothérapie ont été, dans l'ensemble, excellents tant sur les signes cliniques que sur le syndrome biolo-

gique de ces atteintes poly articulaires évolutives. Tels de ces malades qui depuis des mois étaient des grabataires absolus, tributaires de doses inquiétantes de Delta-Cortisone, ont été rapidement sevrés de toute hormonothérapie et, après quelques semaines de kinésithérapie et de rééducation motrice, ont pu reprendre une vie active et accomplir des performances absolument étonnantes.

L'amélioration clinique se dessine souvent dès la septième ou huitième injection. Elle se précise à mesure que la cure se poursuit et devient généralement complète dès la fin de la série d'injections ou dans les jours qui suivent. L'accélération de la vitesse de sédimentation peut survivre assez largement au syndrome clinique et les chiffres peuvent n'atteindre la normale que plusieurs semaines après. Si l'amélioration, sur tous les plans, demeure parfois assez lente, elle n'en est pas moins une marche progressive et sûre, sans les ondes évolutives désordonnées et autant inattendues qu'imprévisibles qui caractérisent certaines évolutions spontanées. *La guérison fut dans tous les cas obtenue à l'aide d'une seule série de sels d'or.* Nous pouvons l'espérer définitive au moins pour certains de ces malades pour lesquels nous disposons aujourd'hui d'un recul de plus d'une année et parfois de deux ans.

*Nous désirons cependant insister sur le choix des malades justiciables de la chrysothérapie.* Cette médication ne s'adresse en effet qu'à une petite minorité de sujets atteints du syndrome uréthro-oculo-synovial tous les ans, en Algérie, durant la période estivale un nombre important de jeunes soldats présentent cette affection, plusieurs centaines habituellement. Ils sont traités sur place et seuls sont rapatriés sur la Métropole ceux dont l'évolution résiste aux thérapeutiques classiques appliquées pendant quelques semaines. Parmi ces rapatriés beaucoup guérissent sans grandes difficultés par la seule poursuite du même traitement anti inflammatoire. Seuls quelques-uns deviennent justiciables des sels d'or. *L'indication de cette thérapeutique nous semble obéir à un certain nombre de critères*

- Caractère évolutif de la maladie avec vitesse de sédimentation demeurant élevée.
- Résistance prolongée, pendant une période d'environ deux mois au total à une hormonothérapie pratiquée à doses suffisantes. Le syndrome n'est que camouflé par la médication et rechute immédiatement dès que l'on tente d'abaisser les doses en-dessous d'un seuil d'activité généralement élevé.

- Atteinte polyarticulaire avec atrophie musculaire marquée. L'atteinte d'une seule articulation nous paraît relever plus volontiers d'un traitement local par injection intra-articulaire d'hydrocortisone.

Si nous avons choisi les sels d'or de préférence à la pyrétrothérapie préconisée à juste titre par certains auteurs, c'est en raison de l'état général précaire de ces malades et du danger que pouvaient présenter les chocs thermiques chez des sujets aux surrénales fonctionnellement déficientes après plusieurs mois de corticothérapie. Chez de tels malades qui, répétons-le, ne représentent qu'une minorité, le syndrome uréthro-oculo-synovial devient une maladie grave, chronique, désespérante. L'hormonothérapie prolongée et à doses nécessairement élevées représente chez eux une source de graves dangers. La chrysothérapie nous a permis de redresser pratiquement sans échec, des situations très difficiles en ne laissant persister que des séquelles minimes, toujours améliorables. Il est vraisemblable qu'elle a pu rompre un cercle vicieux capable de conduire de tels malades vers des atteintes articulaires irréductibles.

### Résumé

Les auteurs ont eu l'occasion de suivre une centaine de malades, jeunes militaires provenant d'Algérie, atteints de syndrome uréthro-oculo-synovial. Ils constatent l'inefficacité totale des antibiotiques dans cette affection et la médiocrité de l'action des anti-inflammatoires (Delta-Cortisone, Phénylbutazone) et de la Chloroquine sur les atteintes articulaires évolutives. Dans un nombre appréciable de cas ces atteintes articulaires évoluent pendant plusieurs mois et les dérivés cortisoniques exercent qu'une action suspensive précaire au prix de doses élevées et longtemps poursuivies. Dans ces formes particulières le traitement par injections intramusculaires de Sulfure d'Or Colloïdal entraîne une régression rapide et définitive des phénomènes inflammatoires articulaires et le retour à la normale des perturbations biologiques. Ce traitement permet la suppression de l'hormonothérapie, sans risque de rechute, et une bonne récupération fonctionnelle sous l'influence de la mésothérapie.

### Summary

The authors had the opportunity of observing about hundred patients, young men in the armed forces coming from Algeria, with the urethro-oculo-synovial syndrome. They found antibiotics completely ineffective against this condition, while the action of anti-inflammatory drugs (delta-cortisone, phenylbutazone) and chloroquine on active articular involvement was rather poor. In an appreciable number of cases the articular involvement progressed for several months and cortisone derivatives exerted precarious suspensive action and only when used in high dosages for prolonged periods. In these special forms, intramuscular injections of colloidal gold sulphide produced rapid and permanent regression of articular inflammatory phenomena and return to normal



of biological disturbances. This treatment eliminates hormone therapy without any risk of relapse and permits good functional recovery under the influence of mechanical therapy.

### *Zusammenfassung*

Die Verfasser hatten Gelegenheit, etwa 100 junge, aus Algerien kommende Soldaten mit urethro-oculo-synovialen Syndrom zu betreuen.

Sie betonen die völlige Wirkungslosigkeit der Antibiotica bei dieser Erkrankung und weisen auf die schlechte Wirksamkeit entzündungsabhemmender Substanzen auf die Gelenkveränderungen hin, so daß Cortisonderivate in hohen Dosen und über lange Zeit gegeben werden müssen. Intramuskuläre Injektionen kolloidalen Goldes bringen einen schnellen und definitiven Rückgang der entzündlichen Gelenkveränderungen. Die Behandlung erlaubt, die Hormontherapie abzusetzen. Unter gleichzeitiger medico-mechanischer Behandlung ist auch das funktionelle Ergebnis gut.

# Bibliography of Parts One and Two — Bibliographie des 1ère et 2ème parties — Literatur zum ersten und zweiten Teil

## SYMPOSIUM SUR LES URÉTHRITES NON GONOCOCCOQUES

Moscow 1954 vol. 1 p. 101 (Moscow, Paris 1957)

## SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES INFESTATIONS À TRICHOMONAS

Reims 1957 vol. 1 p. 381 (Moscow, Paris 1958)

AMERIKALDER, R. Grundriss der Allergie (Schwabe, Basel 1950)

ABOULEK, P. Conférences d'Actualités Pratiques, p. 34 (1957).

ARMOD, L. Bull. ophthal. Soc. Egypt 49: 113 (1955)

ARZEL, E. et coll. C. R. Soc. franç. Gynéc. 94: 27 (1957)

ACKERMAN, A. Zuck. Dermat. 71: 132 (1935)

ANKLEMEGER, L. Dtsch. med. Wschr. 57: 585 (1931) — Allergische Allergie (Marhold, Halle/Seale 1934)

ANLEBERGER, L. AND MURTER, H. Med. Klin. 28: 860 (1932).

ADLER, E. AND SADOWSKY, A. Lancet i. 867 (1947)

ARIMADA, H. Rev. Soc. chil. Urol. 6: 930 (1945)

ALLER, E. Med. Clin. N Amer. 21: 307 (1937)

ALLER, E. AND BUTLER, S. Amer. J. Obstet. Gynec. 51: 387 (1946)

ALLISON, G. G. Sch. med. J. 36: 821-823 (1943).

ANDRONE, S. S. AND TAYLOR, W. W. Amer. J. Syph. 37: 301 (1953)

ANDER, C. R. AND JONES, S. A. Canad. J. Microbiol. 3: 579 (1957)

APARICIO GARRIDO, J. Med. colon. 26: 15 (1956)

APARICIO GARRIDO, J. AND VELAR DOMINGUEZ, E. Rev. Dagn. biol. (Madr.) 1: 61 (1956)

APARICIO GARRIDO, J.; VELAR DOMINGUEZ, E. AND OSORIO, A. Méd. trop. 3: 115 (1958).

ARNDT, J. Thesis (Chile 1951)

ARNWORTH, A. N. Brit. J. vener. Dis. 34: 83-90 (1958).

ATLAS, R. Discussion. Brit. J. vener. Dis. 24: 120 (1948)

AUCKLAND, G. AND PRESTON, W. J. Brit. J. vener. Dis. 30: 81 (1954)

BABONE, R. W. AND GRAHAM, R. S. Amer. J. Syph. 36: 480 (1952)

BACHALUPPO, J. Sem. méd. 2: 1567 (1926).

BAKER, G. F. Bull. U. S. Army med. Dep. 2: 679 (1948).

BAILEY, N. Münch. med. Wschr. 82: 331 (1935)

BARCHI, A.; MASIEL, A. AND KATZ-GALATI, T. Ann. Mal. vénér. 37: 649 (1936)

BARNES, H. W. AND ORIEL, C. H. Lancet ii. 1009 (1928) — Lancet ii. 406 (1933)

BARTIS, L. H.; HARTEN, M. AND WALKER, M. J. Urol. 30: 71 (1943).

BARLOW, N. New Orleans med. surg. J. 69: 299 (1910).

BARON, J. Les Infestations à Trichomonas, p. 333-354 (1957).

BARTON DE SEQUEIRA, A. Bol. Soc. Med. Cir. Paraguay 26: 139 (1942)

BAUER, H. Fortschr. Med. 71: 397 (1933). Les Infestations à Trichomonas, p. 21-27 (1957). Dtsch. Wschr. 119: 634-635 (1947). — Z. Urol. 45: 293 (1952) — WHO/VDI Druckchrift No. 130 (1934). Trichomonaden-Infektion, Beitrag im Handbuch f. Dermat. und Venerologie, vol. 5 (Thieme, Stuttgart 1959). Les uréthrites non gonococciques, p. 19 (1957). Gynéc. prat. 8: 361 379 (1957).

BADENIECK, C. AND HOLLWEG, N. Arch. Surg. 42: 433 (1941)

BECKER, F. Schweiz. med. Wschr. 75: 141 (1945).

BIDOYA, J. M. Clin. Lab. 63: 1 (1957). — Gynéc. prat. 8: 413 (1957) Trichomonas second. Infection, vol. 1 p. 131 (Valencia, Facta Ed. 1959)

BIDOYA, J. M. AND FERNANDEZ-ORTIGA, J. M. Gynéc. prat. 9: 2, 93 (1958).

BIDOYA, J. M.; RIOS, G. AND RICO, L. R. Geburtsh. Frauenheilk. 14: 989-998 (1958).

- BEDSON S. P. *Brit. J. vener. Dis.* 26: 177 (1950)
- BELLAFIORI, V.: *Dermatologia*, Napoli 4: 3 (1953).
- BENDER, W. *Arch. Gynäk.* 159: 141 (1935)
- BENDER, W. *Arch. Protistenk.* 18: 115 (1910)
- BENDER, K. AND HANSEN, K.: *Allergie* (Leipzig 1951)
- BENIG, B.: *Obstet. Gynec. Int.-amer.* 16: 168-171 (1958)
- BERTHARD, F.: *Les Infestations à Trichomonas*, p. 343-344 (1937)
- BEVERIDGE, W. I. B. *Med. J. Aust.* 2: 479 (1943)
- BEVERIDGE, W. I. B.; CAMPBELL, A. D. AND LIND, P. E.: *Med. J. Aust.* 1: 179 (1946).
- BELTON, R. *Med. Klin.* 30: 121 (1934).
- BIGNIERT J. *Rev. Soc. chil. Urol.* 2: 221 (1938)
- BIGNIERT J. L. AND COUTTS, W. E. *Rev. Soc. chil. Urol.* 2: 232 (1938).
- BILLOREO, E. AND FRANCO, F. *Minerva med.* 2: 241 (1937)
- BLAND, P. B.; GOLDSTEIN, L.; WENGER, D. H. AND WENGER, A.: *Amer. J. Hyg.* 17: 23 (1932).
- BLAND, E. F. AND JONES, T. D.: *Circulation* 15: 836 (1951).
- BLADSTED, N. *J. Urol.* 16: 379 (1926)
- BOLDERT M.; LEVY G. AND BERNARD, P. *Presse méd.* 193 (1956)
- BOWLER, G. D.; LYONS, M. K. AND STEEDS, D. *New Engl. J. Med.* 253: 130 (1955).
- BOHREL, A. et coll. *Ann. Inst. Pasteur* 24: 168 (1910)
- BOHMEIER, K. *Z. urol. Chir.* 46: 216 (1943)
- BOUCKER, H. SCHNEIDER, J. et al. *Lyon Méd.* 179: 393 (1948).
- BOYD, J. T. CHORIK, G. W. AND OATES, J. A. *Brit. J. vener. Dis.* 34: 40 (1958).
- BRADY, H. *Z. arzt. Fortbild.* 48: 233 (1954)
- BR. Y. II W. *Arch. Dis. Childh.* 6: 251 (1931) Recent advances in allergy (Mabson, Philadelphia 1934)
- BRET J. *Presse méd.* 63: 1647 (1957)
- BRELL *Derm. Woch.* 114: 969 (1942)
- DABOU J. *Les uréthrites non gonococciques*, Monaco, p. 14 (1954) Colloque sur les P.P.L.O. New York (1959)
- DEWYS, E. A. *Quart. Rev. Allergy* 7: 51 (1953).
- BURCHER, J. A. *Brit. J. vener. Dis.* 35: 24 (1959).
- BURKERT S. *Z. Urol.* 46: 158 (1953)
- BURKLAND, C. E. *Urol. Cutan. Rev.* 55: 219 (1931)
- BUTAMANTS, B. *Rev. Soc. chil. Urol.* 2: 92 (1938)
- CABOT H. *Clinical Urology* ( Lea and Febiger Philadelphia 1936).
- CALLOWAY F. T. *Hastings* 211: 3 (1951)
- CAMPBELL BRON, R. *Handbuch der Urologie*, Band 14/2, p. 211, 303 (Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg 1939)
- CANDIANI, G. B. «La Trichomonias Vaginale» (Salpatria, Firenze 1953)
- CAPPEL, A. *Med. Klin.* 28: 1335 (1927)
- CARD, D. H. *Brit. J. vener. Dis.* 35: 27 (1959)
- CARO, A. *Thèse* (Chik 1946)
- CARRERE, L. ET ROUX, J. *C. R. Soc. Biol.* 148: 2032 (1954) Symposium de Lannec, 1950.
- CATTERALL, R. D. *Les Infestations à Trichomonas*, p. 353-361 (1937) *Brit. J. vener. Dis.* 34: 254 (1958) *Trans. Ophthal. Soc.* 78: 523 (1938)
- CATTERALL, R. D. AND NICOL, C. S. *Brit. med. J.* 3833: 28-31 (1957)
- CAPELLANI, A. AND CHALMERS, A. J. *Manual of tropical medicine*, 3rd ed., p. 1944 (London 1919)
- CAPELLANI, A. *J. trop. Med. Hyg.* 32: 357 (1929)
- CAIRO, R. AND FERRADA, L. *Rev. Soc. chil. Urol.* 12: 68 (1949).
- CAIRO, M.; CAIRO, J. AND CRIVETER, R. *Rev. chil. Hig.* 11: 49 (1949)

- CAVALIER AND MAMDOUL: *C. R. Soc. Biol.* 85. 1068 (1921)
- CAVIER, R. SAYEL, J. AND RUDANT G. Les infestations à Trichomonas, p. 323 (1957).
- CHAPPAR, G.: *Bull. Acad. nat. Méd.* 137 45 (1955). - *C. R. Soc. franç. Gynéc.* 27 434 (1957). - Les infestations à Trichomonas, p. 375 (1957)
- CHAPPAR, H. AND CHATELIER, X. Vaginites à Trichomonas (Doin, Paris 1951)
- CHAPPAR, G. CHATELIER, X., BAKELAIRE AND GRUET: *Gynéc. Obstét.* 54 87 (1955)
- CONKKA, Q. Infecciones genito-uritarias no bactericas (Santiago, Chile 1950)
- CORNELL, E. L. AND RIMA, L. W. *Surg. Gynec. Obstet.* 63. 511 (1956).
- CORAR, C. AND JULOU, L. *Ann. Inst. Pasteur* 95. 238-241 (1959).
- COUTTE, W. E. *Ann. Mal. vénér.* 28. 26 (1933) - *Rev. Soc. chil. Urol.* 2: 224 (1938)
- Rev. chil. Hig.* 1 237 (1938) - *Brit. med. J.* 4 310 (1947). - *Brit. J. vener. Dis.* 24 109 (1947)
- COUTTE, W. E. AND SANDERAS, T. *Urol. cutan. Rev.* 38. 263 (1934)
- COUTTE, W. E. AND COUTTE, W. R.: *Amer. J. Syph.* 37 29 (1953)
- COUTTE, W. E. AND MARTIN, J. *Rev. Soc. chil. Urol.* 5. 750 (1942).
- COUTTE, W. E. AND MORETTE, O. *Bol. méd.-soc. (Santiago)* 5: 420 (1938)
- COUTTE, W. E. AND MORETTE, O. *Ann. Mal. vénér.* 33. 65 (1938).
- COUTTE, W. E. AND SILVA-INSUENZA, E. *Brit. med. J.* 1 75 (1948) - *Acta derm.-vener.* 37: 228 (1932) - *Brit. J. vener. Dis.* 30: 43 (1954). - *Rev. Serv. Nac. de Salud. Sup. Chile* 2: 111 (1957) Les infestations à Trichomonas 185 (1957)
- COUTTE, W. E. AND VARGAS-SALAZAR, R.: *Ann. Mal. vénér.* 31 895 (1936) - *Urol. cutan. Rev.* 49 166 (1945) - *Rev. chil. Hig.* 7 (1945). *Brit. J. Urol.* 17 196 (1945) - *Brit. med. J.* 2. 965 (1946).
- COUTTE, W. E., BEREVA, I. AND LERBER, J. *Rev. chil. Hig.* 6: 49 (1943)
- COUTTE, W. E. DOMINGO, O. AND MARTIN, J. *Urol. cutan. Rev.* 41 434 (1931)
- COUTTE, W. E.; SILVA-INSUENZA, E. AND COUTTE, W. R. *Indian. J. vener. Dis.* 20. 43 (1954)
- COUTTE, W. E. SILVA-INSUENZA, E. AND MORALES, G. *Brit. J. vener. Dis.* 28. 97 (1952)
- Publ. Hlth Rep., Wash.* 67 442 (1952)
- COUTTE, W. E.; SILVA-INSUENZA, E. AND VALLADARES, J. *Dermatologica (Basel)* 705. 79 (1952).
- COUTTE, W. E. VARGAS, A. AND LECAROS, R. *Rev. Med. Lal-vener.* 23 629 (1938).
- COUTTE, W. E. VARGAS-SALAZAR, R. AND SILVA-INSUENZA, E. *Urol. cutan. Rev.* 55. 148 (1951) - *Rev. soc. chil. Urol.* 15. 48 (1952)
- COUTTE, W. E.; BULFES, R. GROSSER, G. AND SILVA-INSUENZA, E. *Congr. Fenniner Urol., Rio de Janeiro* (1947).
- COUTTE, W. E. VARGAS-SALAZAR, R. SILVA-INSUENZA, E. et al. *Brit. med. J.* 2. 885 (1955)
- CRONKA, G. W. *Brit. med. J.* 4: 1088 (1958) *Brit. J. vener. Dis.* 35. in press (1959)
- CRAND, C. F. AND FAUST E. C. Clinical parasitology (Philadelphia 1943).
- CUCKLER, A. C.; KUPFERBERG, A. B. AND MILEMAN, N. *Antibiotica et Chemotherapia* vol. 5, p. 540-550 (Karger Basel/New York 1955).
- COULBERT H. AND PELLERAT J. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 58: 123/143 (1951)
- CUPPING, R. *Arch. ital. Sci. med. colon.* 21 105 (1940)
- DAVIS, H. M. *Southw. Med.* 18: 9-12 (1928).
- DAVIS, G. H. AND GRAND, C. G. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 64 544 (1952).
- DEER, S. C. AND SCHOMER, E. C. *Ann. Allergy* 9: 714 (1951).
- DELOS, R. *Dermatologia. Editions méd.* p. 1002 (Flammarion, Paris 1956).
- DE GRACIANNEY P. AND GRUPPER, C. *Sem. Hôp. Paris* 31 2141 2161 (1955). *Rev. franç. Et. clin. bas.* 37: 579 (1957)
- DE LAMATER, E. D.; SAUREN, V. R. AND URBACH, E. *Amer. J. Syph.* 36. 127 139 (1952).
- DELL'ORO, R. AND CORVALAN, L. *Rev. Soc. chil. Urol.* 16. 63 (1953)

- DEPAULI, M.: *Minerva dermat.* (Torino) 51: 263 (1956).
- DEPOOTER, L.: *Brux.-méd.* 16: 364 (1939) - *Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstét.* 1: 81 (1959)
- DESCHAMPS, G.: *C. R. Soc. franç. Gynéc.* 25: 203 (1955)
- DICKER, L. AND SMITH, W. E.: *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 50: 99 (1942)
- DICKER, L., ROYER, M. W.; SMITH, W. E.; MADOFF, S. AND BAUER, W.: *New Engl. J. Med.* 258: 509-513, 563-567 (1948)
- DITTEL, F.: *Dtsch. med. Wochschr.* 1197 (1931)
- DOCK, G.: *Med. News (N.Y.)* 63: 690 (1894)
- DOERF, R.: *Allergy (Wien)* 1931)
- DOMAG, B., GIERTEL, G., OLSEN, B. AND ROMANOW, R.: *Acta chem. scand.* 115: 1 (1958)
- DOYLE, J. O.; GILL, A. J. AND LARSEN, S. M.: *Brit. J. vener. Dis.* 33: 100 (1957)
- DUBON, F. E.: *J. Urol.* 15: 583 (1926)
- DUXE, W. W.: *Ann. clin. Med.* 1: 117 (1922) - *N. Y. Med.* 116: 505 (1922). Allergy asthma, hay fever urticaria and allied manifestations of reactions (Mosby St. Louis 1925)
- DUPLOE, E. M. C.: *in press* (1959)
- DUREL, P.: *Journées Thérapeutiques de Paris*, p. 457 (Doin, Paris 1953). *Gynéc. pédiat.* 4: 459-466 (1957)
- DUREL, P., BARAN, L. R. AND HARDY, L.: *Rev. Prat. (Paris)* 5: 489 (1955)
- DUREL, P. AND ROSEON, V.: *Les Infestations à Trichomonas*, pp. 114-122 (1957).
- DUREL, P., ROSEON, V., SIBOULET, A. AND SOREL, C.: *Brit. J. vener. Dis.* 30: 69 (1954).
- DUREL, P., ROSEON, V., SIBOULET, A. AND SOREL, C.: *Bull. Féd. Gynéc. Obstét. franç.* 9: 36/45 (1959)
- DUREL, P., ROSEON, V., SIBOULET, A. AND SOREL, C.: *Bull. Acad. nat. Méd.* 138: 65 (1954)
- DUREL, P. AND SIBOULET, A.: *WHO/VDT Druckschrift No. 126*, 1 Sept. 1954 *Sem. Hôp. Paris*, 35-année, No. 3 1956. *Les urétrites non gonococciques*, p. 80 (1957).
- DUREL, P. AND SIBOULET, A.: *Traitement des suppurations uréthro-génitales*, vol. 1, p. 168 (Doin, Paris 1959)
- DUTTA, P. C.: *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 42: 309 (1933)
- ELMSTADT, J. S.: *J. Urol.* 65: 154 (1951).
- EPSTEIN, E.: *Arch. Derm. Syph., Berlin* 56: 191-196 (1947)
- ESPILDEGA, C. AND COOTER, W. E.: *Rev. méd. Chile* 62: 633 (1934)
- EDWARD, D. G.: *Brit. J. vener. Dis.* 28: 89 (1952) *J. gen. Microbiol.* 10: 27 (1954).
- F UDELA, A.: *Thèse (Chile)* 1933)
- FERNBERG, J. G.: *Nature, Lond.* 171: 1163 (1953)
- FERNBERG, J. G. AND WHITTINGTON, M. J.: *J. clin. Path.* 10: 327 (1957).
- FERNBERG, J. G.: *Allergy facts and fancies* (1951)
- FIEKTE, Z.: *Borgyogy vener. Szle.* 25: 170 (1949)
- FEO, L. G.: *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 24: 193 (1944)
- FEO, L. G. AND FETTER, T. R.: *J. Urol.* 80: 72 (1958)
- FEO, L. G. AND STABLER, R. M.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 45: 529 (1943)
- FEO, L. G., VARELA, N. R. AND FETTER, T. R.: *Brit. J. vener. Dis.* 37: 233 (1961).
- FERRADA, L.: *Thèse (Chile)* 1946)
- FIELDWARD, A. B.: *Brit. med. J.* 422 (1917)
- FORD, D. H.: *Brit. J. med. Dis.* 29: 123 (1953) *Ann. rheum. Dis.* 12: 177 (1953)
- Brit. J. vener. Dis.* 37: 184 (1956)
- FOREST, A.: *Progr. méd. marit.* 768 (1954).
- FOWLER, W.: *Brit. J. vener. Dis.* 31: 107-112 (1958) *Brit. J. vener. Dis.* 31: 166-168 (1958)
- FOWLER, W. AND KNIGHT, G. H.: *Brit. J. vener. Dis.* 37: 2-6 (1956)

- FOX, J. L. *Allergy* 13: 187 188 (1955)
- FOXWORTHY D. T. FORCE, R. M. BARTON, E. M.; BAKER, L. A. AND MONTGOMERY M. H.: *Ann. Intern. Med.* 41: 52-62 (1956)
- DA FRANCA, O. H.: *Rev. portug. Med.* 41: 180 (1952)
- FREED, L. F. *Sth. Afr. med. J.* 22: 223 (1948)
- FREEMAN, F. *Sth. Afr. med. J.* 32: 1235 (1956).
- FRIEL, W. *Dtsch. Wochschr.* 80: 411 (1925).
- FRIEL, W. WEIN, J. AND KLEINHAUF F. *Klin. Wochschr.* 11: 2114 (1932)
- FRIEDMAN, A. J. *Amer. Path.* 22: 679 (1946)
- FRIEDMAN, E. A. *Brit. J. vener. Dis.* 32: 186 (1956)
- FRIEY W. *Schweiz. med. Wochschr.* 81: 801 (1951)
- FROMMELT, C. *Dtsch. med. Wochschr.* 1: 186 (1920).
- FRONT W. R. A Contribution to etiological method, p. 506 (Commonwealth Fund, New York 1941).
- FRUTKIN, R. *Dtsch. Wochschr.* 139: 647-649 (1959) : *Hb. der Hautkrankheiten*, vol. 21 pp. 478-522 und 551 (JADAMONDI, W)
- GABRIELLE, H. HUGONOT G. AND DUVAL, M. *Lyon méd.* 169: 99 (1939)
- GADE, A. AND VIALA *Lyon méd.* 196: 340 (1957)
- GARDNER, H. L. AND DODGE, C. D. *Science* 120: 853 (1954) : *Amer. J. Obstet. Gynec.* 69: 962 976 (1955)
- GARTMAN, E. AND LEBOVITZ, A. *Med. Bull. U. S. Army Far East* 1: 4 (1952) - *Brit. J. vener. Dis.* 31: 92 (1955)
- GAUDEREAU M. *Gynéc. prat.* 8: 403 (1957).
- GAUTOT E. *J. belge Radiol.* 33: 280 (1950)
- GEORGE, I. et al. *Obstet. Gynec. Lat.-amer.* 1: 71-77 (1956)
- GEORGEY F. L. *J. Urol.* 63: 1139 (1951).
- GEORGEY K.; COOK, E. N. AND NEEDHAM, G. M. *J. amer. med. Ass.* 153: 915 (1953).
- GLEZ, J. E. AND BAILEY R. *J. Urol.* 65: 294 (1951)
- GOELTZ, F. A. *J. Urol.* 37: 60 (1957).
- GOMES, L. DE S. AND MAGALHAES JORDAO BARROS, F. *Rev. Inst. A. Lins.* 2: 3 (1942)
- GOODALL, J. R.; ANDERSON, F. AND McPHERSON, P. *J. Obstet. Gynec. brit. Emp.* 45: 567 (1958).
- GOTTSON Du Aden und Ovarien Individualpathologie (Jena 1939)
- GOOWELL, H. AND MARCHE, J. *Rev. Rhum.* 8: 335 (1941)
- GRANELLI, V. *Minerva dermat. (Torino)* 30: 191 (1955)
- GREENGLATT R. B. AND WEST R. M. *Urol. exten. Rev.* 54: 72 (1950)
- GRONKE, A. AND CHORKE, G. W. *Brit. J. vener. Dis.* 31: 228 (1955)
- GRONKE, G. *Rev. Soc. chil. Urol.* 10: 193 (1947)
- GUERRERO, III *Factores de los prestados directamente*, cit. FRANCA
- GUERRERO, T. *Derivados de la U. No. 8* (1936)
- GUTMAN, A. B. *N.Y. St. J. Med.* 39: 1420 (1939)
- GUTMAN, M. J. *Med. Welt* 4: 470 (1930). *Med. Welt* 4: 780 (1930)
- HAFNER, E. *Tag. Schweiz. Ges. Allergie*, 1952.
- HAYR, K. *Z. klin. Med.* 100: 309 (1924)
- HALBERTSTADTER, L. AND VON FROEYER, S. *Berl. klin. Wochschr.* 47: 861 (1910)
- HALL, W. H. AND FERGUSON, S. *Ann. Intern. Med.* 39: 533 (1953)
- HAMPTON, J. M. DE OROA A. AND MACGREGOR, J. R. *J. Mich. med. Soc.* 53: 886 (1954)
- HARDWORTH, G. F. *Brit. J. vener. Dis.* 34: 44 (1958).
- HANDEL, F. K. *Clinical Allergy* (Mosby St. Louis 1953).
- HANSEN, K. *Allergie* (Thieme, Stuttgart 1957).
- HANSEN, K. AND SCHLAEGER, R. *Acta allerg.* 4/1: 7-20 (1951).

- HARRISON, A. H. *Brit. J. vener. Dis.* 21 93 (1945) - *Brit. J. vener. Dis.* 21 103 (1945).  
*Brit. J. vener. Dis.* 25 185 (1949) - Non-gonococcal urethritis (Livingstone  
 Edinburgh 1950) - *Brit. J. vener. Dis.* 29 134 (1953).
- HARRISON, A. H. AND HENDERSON-BROO, A.: *Brit. J. vener. Dis.* 24 50 (1948).
- HARRISON, A. H. AND KNOX, A. J.: Les infestations à *Trichomonas*, p. 107 (1957).
- HARRISON P. G. AND NEANDER, G. D.: *J. Urol.* 72: 1218-1221 (1954)
- HARRISON, L. W. *Brit. J. vener. Dis.* 35 38 (1959).
- HEES, E. *Klin. Wochs.* 26 1223 (1931). - *Gynéc. Obstét.* 34 191 (1936)
- HELLERSTRÖM, S.: *Ann. Mal. vénér.* 24 1077 (1929).
- HENSLYDOR, H. C. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 40: 841 (1940).
- HUTNER, H. *Helv. chir. Acta* 20: 128-142 (1953) - *Int. Arch. Allergy* 4 27 35 (1955)
- HUTCHINS, R. A. N. *Ann. Intern. Med.* 17 253 (1958)
- HOLZOFF, J. *Dtsch. Gesundheitswes.* 12 990 (1957) - *Zbl. Gynäk.* 79: 1935 (1957).  
*Dtsch. Gesundheitswes.* 12 861 (1958)
- HOSOTA, S. *Farbenpost, Sonderausgabe* 18, März (1954).
- HOVE, H.: *J. Antibiot. Serie A* 9: 168 (1956)
- HWARD, P. AND JOYCE, B. *Ann. Anat. med. Chir.* 16 228 (1939)
- HUYMANS, A. G. M. AND RUY, C. A.: *Anatomie Leeuwenhoek* 27: 371-384 (1956).
- INCHI, S. AND HAMADA, Y. *J. infect. Dis.* 57 13 (1953).
- JADAMOW, W. *Handbuch* 71 pp. 743.
- JAKET, J. *Diagnostic et traitement de la blennorrhagie chez l'homme et chez la femme*  
 p. 85 (Masson, Paris 1929).
- JELINEK, G. *Brit. J. vener. Dis.* 32 156-157 (1957)
- JIRA, J. Les infestations à *Trichomonas*, pp. 123-126 (1957) *Zbl. Bakt.* 172: 310 (1958).
- JIRA, J. AND HATZEL, J. *Česk. parazit.* 1 97 114 (1954)
- JIRA, J. PETEROVA, E. AND RÖSLER, J. *Čsl. Gynæk.* 22: 543-552 (1957)
- JIRA, J. RÖSLER, J. AND ŠVEJOAR, J. *Čes. Lék. čas.* 54 1233 (1955)
- JIRA, J. et coll. *Čes. Lék. čas.* 48 1495 (1957)
- JROVED, O. Les infestations à *Trichomonas*, p. 328 (1957)
- JROVED, O. AND PETER, R. *Gynecologia* 129 145 (1950)
- JOHNSON, G.: TRIMBLE, M. AND JAMES, F. *Science* 102: 126 (1945)
- JOHNSON, G. A. W. AND McEWEN, J. *Med. J. Austr.* 1 368 (1945)
- JONES, B. R.; COLLIER, L. H. AND SMITH, C. H. *Lancet* 902 (1939).
- KADTMAN AND DERTSCH cit. URRACH.
- KARAKY, N. J. *Tex. St. J. Med.* 32: 813 (1937)
- KATCHEMIA, S. *Bull. Soc. Path. exot.* 17 216 (1924)
- KEAR, B. H. AND DAY, E. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 68 1510 (1954)
- KELLER *Urologie* (Steinkopff, Dresden 1934)
- KENDALL, L. AND NUTTALL, T. I. *J. Urol.* 67 22 (1949)
- KEREL, J. F. AND THOMPSON, C. E. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 74 755 (1950).
- KETTLE, H. J. *Z. Urol.* 48 492 (1953) *Gynéc. prat.* 8 423 (1957) Les infestations  
 à *Trichomonas*, pp. 151 (1957) *Z. Urol.* 51 25 (1958). *Hautarzt* 5 212 216  
 (1959)
- KETTLE, H. J. AND NEUMANN, W. *Zbl. Gynäk.* 77 1532 (1935)
- KNOX, A. J. *Lancet* 651-657 (1958)
- KITAGAWA, K. *J. orient. Med.* 20 48 (1934)
- KITTEDGE, W. E. AND BROWN, H. G. *New Orleans med. surg. J.* 95 562 (1911).
- KLEBERG, L. *Z. Haut-Geschlchr.* 41 191 (1928) *Inter. Derm.*, p. 357 *Dtsch.*  
*Congr. Budapest* 1935.
- KLEBERG, L. AND LOWENSTEIN, L. *Dtsch. med. Wochs.* 55 1824 (1930).
- KLINENBERGER, E.: *N. Y. Acad. Sci.* 1959 (Monograph in Press, New York 1959).
- KLINENBERGER NOEL, E. *Biol. Rev.* 29: 134 (1954) *Brit. med. J.* 1 18 (1955).  
*Brit. J. con. Dis.* 35 20 (1959).

- KLEIN, K. *Klin. Wochschr.* 8: 886 (1930)
- KOLACER, J. *Z. Urol.* 50: 682 (1937).
- KOLAKOWSKI, J. *Pol. Tyg. lek.* 6: 754 (1951).
- KOLIKOV, A. P. *Sovetsk. Med.* 5: III (1951). - *Excerpta med. (ref.)* 5: 596 (1952).
- KOM, Y. AND WATABE, T. *J. Amer. med. Ass.* 70: 1322 (1918).
- KORT, W. *Arch. Gynäk.* 189: 407 (1937)
- KOSTIĆ, M. *Zborn. Rad. Inst. Fiziol. (Beograd)* II. Jug. kongr. ginek. sk. 1 (1954) - *Arch. Gynäk.* 189: 410 (1957).
- KRÖGER, K. *Čas. Lék. Čes.* 89: 508 (1950) - *Les infestations à Trichomonas*, pp. 201-210 (1957)
- KUPFERBERG, A. B. *Int. Rev. Med.* 162: 709 (1955)
- KURATOWSKA, A. *Ginek. pol.* 29: 139 (1958) - *Wied. Parazyt.* 4: 557-560 (1958)
- KUTNER, A. H.; LAKE, S. L. AND SEGALL, R. *J. Allergy* 25: 2, 135-150 (1954)
- LAMBLEY, F. *Brit. J. vener. Dis.* 29: 213 (1953) - *Brit. J. vener. Dis.* 30: 163 (1954). - *Med. Digest London* 9: 17 (1955)
- LAMBLEY, F. AND McENTEGART, M. G. *Lancet* i. 668 (1953) - *Brit. J. vener. Dis.* 29: 213 (1953) - *Lancet* ii. 929 (1957)
- LARO, W. R. *Postgrad. Med.* 21: 320-322 (1957).
- LARSON, E. AND ZORCHER, B. J. *Amer. J. Med.* 19: 503-517 (1955).
- LEGA, J. *J. Urol. med. chir.* 57: 511 (1931). - *J. Urol.* 59: 383-386 (1953)
- LEGER, O. *Arch. Hyg.* 111: 508 (1919).
- LEOPOLD, S. *U. S. Armed Forces med. J.* 4: 263 (1953).
- LE PLA, J.; BÉZART AND PASTEUR VALÉRY-RADOT. *C. R. Soc. Biol.* 73: 635 (1912)
- LEVY, B. *Med. J. Malaya* 5: 42 (1950)
- LEWIS, K. *Wien. klin. Wochschr.* 23: 283 (1910)
- LITTON, W. G. *Brit. J. vener. Dis.* 16: 115 (1940)
- LITTON, W. G. AND LEIS, R. *Brit. J. vener. Dis.* 16: 34 (1940).
- LITNER, CH. BAKER.
- LIASHOVSKI, N. B. *Zh. Histo-Gistol.* 63: 310 (1940)
- LOBO-OWELL, C. AND LAYTON, G. *Rev. Soc. chil. Urol.* 4: 636 (1941)
- LOEFFLER, W. *Beitr. Klin. Tuberk.* 79: 368 (1932)
- LOEBLICH, J. *C. R. Acad. Sci.* 239: 24 (1952).
- LOVOTTI, A. *Riv. Ostet. Ginec. prat.* 39: 9 (1957)
- LYDON, F. L. *Brit. med. J.* 4: 384 (1945). *Brit. med. J.* i. 519 (1954).
- LYNCH, J. E.; HOLLEY, E. C. AND MARSHON, J. E. *Antibiot. Chemother.* N.Y. 5: 508 (1955)
- LYONS, M. E. AND BOWMER, C. D. *J. Urol. (Baltimore)* 77: 701 (1957).
- MARON, A. G. *W. Va. med. J.* 29: 336 (1933)
- MAGARA, M. *C. R. Soc. franc. Gynec.* 28: 216-218 (1958) - *Gynec. prat.* 2: 467-483 (1957)
- MAGARA, M. AND AMINO, E. *Les infestations à Trichomonas*, pp. 334-335 (1957).
- MAGARA, M. AND AMINO, E. *Communication personnelle au Dr. F. DORRIL* (1959)
- MAGARA, G. AND REGENTZ, K. *Magyar Orvos. Arch.* 30: 19 (1938)
- MANAWAK, W. H. AND MARINO, H. D. *J. Immunol.* 12: 69 (1927).
- MANTWELL, L. J. *New Engl. J. Med.* 211: 567 (1933)
- MARSHARD, F. *Virchows Arch. path. Anat.* 64: 293 (1875) *Zbl. Bakt.* 15: 709 (1894).
- MARSH, J. *Rev. Rhum.* 17: 449 (1950). *Pross. méd.*, p. 768 (1954)
- MARTIN, L. *J. Urol. med. chir.* 55: 434 (1949).
- MASON, R. M. *Brit. J. vener. Dis.* 35. in press (1959).
- MASON, R. M.; MURRA, R. S.; OTER, J. K. AND YOUNG, A. G. *Brit. med. J.* i. 748 (1958).
- MASON, R. M.; MURRA, R. S.; OTER, J. K. AND YOUNG, A. G. *J. Bone Jt. Surg.* 41B: 137 (1959)



- MAY J. *Rev. urug. Dermat.* 3: 203 (1938)
- MAY J. AND CASTROLOWE, J. B. *Rev. urug. Dermat.* 3: 315 (1938).
- MAYNE, G. O. *Brit. J. vener. Dis.* 33: 244 (1957)
- MAZOUZ, M. A.; JONGHILAN, E. D. AND POPP M. *Rev. argent. Dermatol.* 35: 44 (1955).
- McENTERTANY M. G. *J. clin. Path.* 5: 275 (1952)
- McFARLAND, R. B.: *New Engl. J. Med.* 259: 62-65 (1958)
- MACFARLANE, W. M. AND JORDAN, H. M.: *Brit. J. vener. Dis.* 34: 101 (1958).
- MACFIE, J. W. S. *A System of Bacteriology in relation to Medicine*, vol. 8, p. 143 (London 1931)
- McKIN, H. W. McCOLLAM, W. M. H.: *Brit. vet. J.* vol. 103 2: 63 (1949)
- McVAY L. V.; EVANS, L. A. AND SPURST D. H.: *Surg. Gynec. Obstet.*, vol. 95 2: 177 (1951).
- MELER, B. AND LEVISON, B. *Acta derm.-vener.* 32: 77 (1952)
- MELICOW M. M. *J. Urol.* 65: 288 (1951)
- MENNINGER, A. N. *Derm. Woch.* 135: 105-107 (1957)
- MEYERBURG, BORCHARDT AND KARTAGENEVI cit. HAUER.
- MICHAELIS, K. *Dtsch. med. Woch.* 78: 307 (1953) *Derm. Woch.* 135: 979 (1957)
- Les infections à Trichomonas, p. 227 (1957)
- MIDANA, A. G. *Ital. Derm.* 81: 301 (1940) *G. ital. Derm.* 45: 403 (1912).
- MILANOVIC, A. cit. BERG.
- MILLER, J. R. *J. amer. med. Ass.* 105: 316 (1936)
- MILLER, M. W. AND UHLE, C. A. W. 3 new series, *Int. Clin.* 2: 183 (1939).
- MORSE, R. *Rev. Immunol. (Paris)* 19: 86 (1953).
- MORSA, R. *Zbl. Bakt.* 16: 67 (1894).
- MORSE, H. 2. *Geburtsh. Gynäk.* 113: 115 (1937)
- MOLLARET P.: *Ann. frontières de la microbiologie médicale*, vol. 1 (Flammarion, Paris 1958)
- MOMACCELLI, M. *Minerva derm.* 32: 5 (1957)
- MONTGOMERY M. M. BARTON, E. M., POWER, R. M. AND PYLE, C. G. *Clinics North America*, p. 119 (1958).
- MOORE, T. *Brit. J. Urol.* 11: 233 (1939)
- MORTON, H. AND ANDERSON, T. F. *Amer. J. Syph.* 26: 565 (1942)
- MORTON, H. E.; SMITH, P. F. AND LEBERMAN, P. R. *Amer. J. Syph.* 35: 14 (1951).
- MORTON, R. S. AND READ, L. *Brit. J. vener. Dis.* 33: 223 (1957)
- MOLDER, M. K. *J. Urol.* 55: 420 (1946)
- MOUSTARDER, G. *Doc. hol. pract.* 6: 47 (1952) - *J. Méd. Bordeaux* 131: 565-573 (1954)
- MOUSTARDER, G. BRIDOU, J. AND PERRY M. *Ann. Inst. Pasteur* 45: 515 (1955).
- Ann. Inst. Pasteur* 43: 320 (1953) - *Rev. Immunol. (Paris)* 17: 339 (1953). *Ann. Derm. Syph.* 81: 521 (1954)
- MOUSTARDER, G. AND PERRY M. *Ann. Inst. Pasteur* 43: 829 (1953)
- MUDD, S. FOLEVITSKY R. AND ANDERSON, T. F. *J. Bact.* 46: 13 (1945)
- MULLER, L. *Derm. Woch.* 129: 620 (1954)
- MULLER, O. *Inaug. Dissertation* (Bonn 1936)
- MULLER, U. *Acta derm.-vener.* 2: 126 (1921)
- MURPHY E. A.; HARRIS, R. D. AND HARTMAN, H. L. *J. amer. med. Ass.* 107: 1923-1928 (1958).
- MURRAY R. S. OATES, J. K. AND YOUNG, A. G. *J. Fac. Radiol.* 9: 37 (1958).
- NAKANURA, S. *Pharm. Bull. (Tokyo)* 3: 379 (1955)
- NANIVEL AND SUNDILL, G. E. *Lancet* 1: 672 (1917)
- NEUMOND, P. *Rev. Inst. Bact. argent. Depto. Nac. Hig.* 6: 668 (1933).
- NICOL, C. S. *Brit. J. vener. Dis.* 34: 192 (1958)

- NICOL, C. S. AND EDWARD, D. G. II. *Brit. J. vener. Dis.* 29: 141 (1953).
- NICKOLTT, P. H. *Dermatologia* 2: 14 (1958) - *Derm. Wochr.* 139: 250 (1959)
- NITSHKE, H. H. *J. amer. med. Ass.* 107: 12 (1936) - *Urol. cutan. Rev.* 41: 90 (1937)
- OATES, J. K. *Brit. J. vener. Dis.* 34: 38-39 (1958). - *Brit. J. vener. Dis.* 34: 250 (1958)
- Brit. J. vener. Dis.* 35. In press (1959)
- OATES, J. K.; WHITTINGTON, M. J. AND WILKINSON, A. E.: In press (1959).
- OATES, J. K. AND YOUNG, A. C. *Brit. med. J.* 1: 1013 (1959)
- ORVYLO, M. A. AND GRAHAM, W. J. *J. amer. med. Ass.* 144: 1239-1243 (1950)
- ORVAL, A.: *Amst. J. Ophthal.* 44: 217-221 (1957).
- O'NEALDOFF, E. J. PARRINO, P. S. AND WHITE, J. D.: *J. amer. med. Ass.* 160: 540 (1956).
- OTTO, H. *Allergie Asthma* 1: 304 (1955)
- PALMER, R.; DE BRUX, J. AND PROUST J. *Les infestations à Trichomonas*, pp. 52-54 (1957)
- PANCONI ILIARI *Acta med. scand. suppl.* 212, vol. 131 (1948).
- PASTUSHEV L. *Arch. Derm. Syph.*, Berlin 185: 108 (1941) - *Orvostudományi Közlemények* 4: 41-54 (1943) - *Acta dermat.-vener.* III: 43, 54 (1943). - *Acta dermat.-vener.* 27/5: 415-431 (1948) - *Acta dermat.-vener.* 27: 415-431 (1947) - *Sang.* 22: 202-210 (1951) - *Allergie Asthma* 47: 44-54 (1958) - *Honvédeorvos* 3: 68-73 (1951). - *Honvédeorvos* 4: 361-364 (1952). - *Debreceni Egyetemi Orvostudományi Közlemények* 116-123 (1946)
- PASTUSHEV L. AND DAVID, G. *Borogygy vener. Szek.* 3: 118-121 (1959)
- PASTUSHEV L. AND VANKO, J. *Z. Haut-GeschlKr.* 23/2: 54-57 (1957)
- PATTERSON, S. W. *Brit. med. J.* 34: 418 (1917)
- P TITTON, R. A. *N. Y. med. J.* 37: 41 (1957)
- PECHENKO, B. *Soviet. Med.* 5: 21 (1951)
- PELDNER, P. S. *Med. Rec. (N. Y.)* 100: 412 (1921). *Gonorrhea in the Male and Female*, 3rd Ed., p. 311 (Saunders, Philadelphia 1939)
- PERA DE LA, A. AND E. *Rev. clin. esp.* 2: 157 (1941).
- PEPLES, D. M.; MORTON, H. E. AND FEO, L. G. *J. Bact.* 73: 398-401 (1957)
- PLAZ, M. L. AND BLANCHARD, O. *Trichomonas vaginalis* (El Ateneo, Buenos Aires 1944).
- PERU, A. *Les infestations à Trichomonas*, pp. 70-73 (1957).
- PEL, G.; GUTTMACHER, A. F. AND RAGAZZINI, H. *Obstet. Gynec.*, N. Y. 7: 128 (1956).
- PERRY M. *Thèse méd.*, p. 144 (Bordeaux 1953).
- PETROVSKY, B. P. *Soviet. Med.* 9: III (1951).
- PICCOLI, G. *Les infestations à Trichomonas*, pp. 336-342 (1957)
- PICKARD, O. *Lehrbuch der Parasitologie* (Springer Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954).
- PICCOLI, W. *Russ. Med.* 2: 135 (1923).
- PICKERT-BUSCOO, S. *Ann. Inst. Pasteur* 47: 702 (1954)
- PICARD, C. AND COPPOLINO, A. *J. trop. Med. Hyg.* 41: 332 (1938).
- PLENT, A. A.; GRA, M. J.; NELSEN, E. D. AND DALALL, S. J. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 71: 116 (1956)
- POLLAK, H. J. *Dtsch. Wochr.* 96: 233 (1953)
- PONCHIKOV E. S. *Urol. cutan. Rev.* 52: 72 (1948)
- POPCHEVITOV II. *Sur l'étiologie et la pathogénie de l'urétrite non gonococcique*, p. 47 (Bofa 1941) - *Les urétrites non-gonococciques*, p. 226 (Edition Médecine et Pharmacie, Sofia 1955)
- POPCHEVITOV II. AND BALABANOV V. *Dtsch. Geschl.Wer.* 1545: 84 (1956)
- POPCHEVITOV P.; BALABANOV V. AND BOGDANOV I. *Sov. Med.* 5: 11-23 (1956)
- POPCHEVITOV P. AND BOGDANOV I. *XIII Int. Congr. Dermat. Europ. Med. Spec. Soc.*, p. 63 (1957) - *Travaux de l'Inst. dermat.-vener. (Sofia)* 5: 1 (1959).

- POPCHESTOV P, BOGDANOV L AND BALABANOV V. *Ann. de Fac. Med. Sofia* 28: 335 (1948) - *Ann. de Fac. Med. Sofia* 29: 157 (1949/50) - *Ann. de Fac. Méd. Sofia* 29: 175 (1949/50) - *Ann. Fac. Méd. Sofia* 29: 178 (1949/50) *Sav. Méd.* 6: 1 (1952).
- POWELL, N. B. AND E. B. *Sib. med. J.* 47: 841 (1954) - *J. Urol.* 67: 557 (1951).
- POWELL, T. O.: *Brit. med. J.* 4: 633 (1919)
- POZO, A. S.: *J. Clin. Vina del Mar* (1950)
- PREMKAL, E. E. *Brit. J. vener. Dis.* 33: 43-46 (1957)
- PRIN, K. AND FORRO, A.: *Wien. klin. Wochr.* 41: 235 (1928)
- PRICE, I. N. O.: *Brit. J. vener. Dis.* 18: 112 (1942).
- Rapports et communications du Premier Congrès International d'Allergie Zurich 1951
- RATTNER, H.: *J. amer. med. Ass.* 125: 1181 (1945)
- REDGILL, F. H. *J. Urol. intern. Rev.* 33: 609 (1949)
- REICH, W. J.; BUTTON, H. L. AND NEWBOW J.: *Surg. Gynec. Obstet.* 49: 891 (1947).
- REIDIELE, U. S. AND COMOW, W. H. *Arch. Derm.* Chicago 52: 196 (1935).
- REYNOLDS, D. F. AND CHOWLA, G. W.: *J. Fac. Radiol.* 9: 44 (1958)
- RHODES, J. *J. Urol.* 38: 410 (1937)
- RIBA, L. W. *J. amer. med. Ass.* 96: 2100 (1931).
- RIBA, L. W. AND PERRY E.: *J. Urol.* 27: 563 (1929).
- RITZLER, H. *Insurg. Des.* (Bonn 1956)
- RIZA SAIZ, G. *Teis. Sevilla Actasid. méd.* 33: 714 (1957).
- RIZA SAIZ, G.: *Teis. Doctoral, Sevilla Actasid. méd.* 33: 714 (1957)
- ROBERT P. *Schweiz. med. Wochr.* 41: 1075 (1951)
- ROBINSON, H. M., *J. Clin. N. Amer.* 3: 313 (1951).
- ROBINSON, L. B., McPHERSON, T. AND WICKELHAUSER, R. H. *Antibiot. Chemother.* N. Y. 9: 111-114 (1959).
- ROCK, H.; NAKEMANN, T. AND STETTWEINER, E. *N. Y. Hautarz. Z.* 340 (1954)
- RODCURT M. *Zbl. Gynäk.* 60: 3028 (1936) - *Zbl. Gynäk.* 74: 1056 (1932).
- RODRON-RATNER, V. *Les Infections à Trichomonas*, p. 244 (1957)
- ROLAND, M. YEPPOVET E. C. AND LOGHART W. *Obstet. Gynec., N. Y.* 1: 159 (1956).
- ROMANUS, R. *Acta med. scand.* 145: Suppl. 280, 177 (1953) - *Acta med. scand. H2* Suppl. 280, 162 et seq. (1953) *Acta med. scand. H2* Suppl. 280, 178 et seq. (1953).
- ROMANUS, R. AND YONEN, S. «Pelvo-Spondylitis Osteitica» p. 72 (Åfrenborg, Copenhagen 1953).
- ROTH, R. B. *Vener. Dis. Inform.* 25: 163 (1944).
- ROWE, A. H. *Clinical Allergy* (Leon and Faebiger Philadelphia 1957)
- SAAYKORA, J. *Urol. intern. Rev.* 27: 615 (1933)
- SARRAZER, J.; BROUITE, P. AND BRADENTMENT R. *C. R. Soc. Biol.* 97: 800 (1927).
- SAIZ DE LA CALLEADA, J. *Progr. Clin.* 42: 885 (1931)
- SALAMAN, M. H. *Brit. J. vener. Dis.* 27: 47 (1951)
- SALER, E. *Acta med. scand.* 78: 197 (1932)
- SALOMON, M. AND NEVILL, R. *C. R. Soc. Biol.* 80: 372 (1917).
- SANCHEZ-BRAJON, R. *Rev. ofial. venec.* 1: 41 (1955)
- SARRE, H. *J. Münch. med. Wochr.* 96: 515-518 (1934) *Dtsch. med. Wochr.* 77: 1158 (1952)
- SARRE, H., ROTHKE, K. AND HANSEN, K. *Allergie* 23: 608-611 (Thieme Stuttgart 1957).
- SATO AKIRA *Jap. Z. Derm.* 39: 75 (1936)
- SAUER, R. H. AND METSKER, W. R. T. *J. Urol.* (Baltimore) 39: 38 (1918)
- SCANDURRA, S. *Soc. Ital. Urol.* 11: 168 (1932)
- SAVY P. AND THIERRA, K. *Kongr. Zbl. ges. inn. Med.* 80: 164 (1935).
- SCHERRER, G. *Arzt-Zeitung* 35. vol. 5, p. 627
- SCHMIDT H.; DOLFF-PETERSON, I. AND NEWBOW, M. W. *Brit. J. vener. Dis.* 33: 259-263 (1957).

- SCHOUTZ, R. J.; RICHARDS, K. D. AND LEWANT, B. J. *Parasit.* 35: 343 (1950).
- SCHULTZ, E. V. *Hippokraties* (Stuttgart) 20: 15 (1937).
- SCHULTZ, T. L.; REYNOLDS, L. R. AND HAMMER, H. J. *Calif. Med.* 80: 380-383 (1954).
- SCHUFFEL, R. *Praxis* 39: 697 (1950).
- SKELDON, W. H.; HEYMAN, A. AND EVANS, N. D. *Amer. J. Syph.* 35: 77-81 (1952).
- SKELDON, J. M.; LOVELL, R. G. AND MATHEWS, K. P. *A manual of clinical allergy* (Saunders, Philadelphia 1953).
- STEPHARD, M. C. *Amer. J. Syph.* 38: 113 (1954) - *J. Bact.* 71: 362-369 (1956) - *J. Bact.* 71: 362 (1957) - *J. Bact.* 73: 162 (1957) - *J. Bact.* 75: 351-355 (1958).
- Research project communication (1959).
- STOOLER, A. *Brit. J. vener. Dis.* 31: 235 (1955) *J. Urol.* 67: 74 (1955). - *Gynec. Int.* 8: 387 (1957).
- STRICK, W. *Munch. med. Woch.* 57: 1279 (1910).
- SILVA-LEONCELA, E. *Thesis* (Chile 1918).
- SILVA-LEONCELA, E. AND COUTER, W. E. *Bol. Ofic. sanit. panamer.* 55: 178 (1953).
- Bol. chil. Parasit.* 9: 26 (1954).
- SILVA-LEONCELA, E. AND OLIVERO, R. *Rev. del Serv. Nac. de Salud. Stgo.* 2: 111 (1957).
- SILVA-LEONCELA, E.; COUTER, W. E. AND W. R. J. *trop. Med. Hyg.* 57: 292 (1954).
- SOM, C. AND PETROVIC, Z. *Ch. srpske Akad. Nauka, Od. med. Nauka* 5: 83 (1952).
- SOM, C. AND MOLLERED, R. *Presse méd.* 49: 464 (1941).
- SOMMER, W. G.; ROSENBLUM, B. T.; WOODS, C. E. AND S. ARMER, E. L. *J. vener. Dis. Infect.* 32: 116 (1951).
- SLAVTCHIK, S. *Sov. Med.* 9: 3-42 (1954).
- SMITH, J. H. *Urol. cutan. Rev.* 37: 613 (1933).
- SMITH, W. E. *J. Bact.* 43: 83 (1942).
- SOROKIN, S. L.; ELBAROVIC, E. G. AND TILGEMANN, M. W. *dt. Zbl. Haut-Geschlkr.* 63: 316 (1940).
- SOMER, C. *J. Urol. med. chir.* 38: 109 (1952). *Presse méd.* 62: 602 (1954) - WHO/ VDT Druckschrift No. 124 (1954) - *Les uréthrites non gonococciques* 16 (1957).
- SPINER, A. AND COMAR, AL. *Trichomonas genitalis* (Med. Bucurest 1958).
- STANFORTH, A. AND SMITH, J. *Ann. rheum. Dis.* 15: 140 (1956).
- STEIN, J. AND COPE, E. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 25: 619 (1933).
- STENDER-WOODLOCK. *Klin. Woch.* 9: 205 (1930).
- STODARD, J. L. *Brit. med. J.* 4: 416 (1917).
- STRAD, R. E. *J. Urol.* 54: 483 (1945).
- STROJA, E. et al. *Obstet. Gynec.* 2: 118 (1936).
- STUCKER, L. G. *Proc. Mayo Clin.* 2: 221 (1933).
- SYLVESTER, L. AND EYER, J. *Un. méd. Can.* 85: 639 (1957).
- SYMONDS, G. H. *Lancet* 4: 769 (1917).
- SYVERTON, J. T. AND PIER, G. P. *J. exp. Med.* 85: 145 (1947).
- TAGAKASHI-KUDO, J. *Derm. Syph.* 35: 106 (1934).
- TAD, S. J. *Essentials of clinical allergy* (Williams and Wilkins, Baltimore 1945).
- THOMAS, B. A. *Vener. Vener. Derm.* 5: 49 (1956).
- TERRANOVA, T. *Minerva derm.*, p. 154 (1957).
- THIERY, M. *Les infestations à Trichomonas*, p. 370 (1957). *Bull. Soc. Obstet. Gynec. Paris*, 28ème année 4: 223 (1956).
- THOMAS, H. H. *Amer. Pract.* 8: 1999 (1937).
- THOMAS, J. W. AND WICKWATER, V. P. *Ann. Allergy* 2: 396 (1944).
- THOMPSON, C. J. AND ALMER, D. D. *J. Urol.* 63: 530 (1953).
- TRYGGESEN, P. AND MENCKERT, W. F. *Arch. Ophthalm.*, Chicago 15: 377 (1936).
- TRYGGESEN, P. AND STONE, W. J. *Arch. Ophthalm.*, Chicago 27: 91 (1942).
- TOULANGE, A. AND VALATTE. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 43: 234 (1936).
- TUMELL, R. E. *Trichomonas vaginalis and Trichomonas* (Thomas, Springfield 1947).

- TRUMBULL, R. E. AND PLAM, E. D.: *Amer J Obstet. Gynec.* 42: 883 (1940).
- TUFTS, L. *Clinical Allergy* (Saunders 1937)
- TULANE, R.: *Rev Immunol.* 15: 223 (1951)
- TULANE, R. AND BENOIT, J. *Ann. Inst. Pasteur* 89: 237 (1955).
- TULANE, R. AND LAVILLAINIER, J. *C. R. Soc. Biol.* 148: 2080 (1954)
- TURNER, T. B. AND HOLLANDER, H. *Amer J Syph.* 38: 271 287 (1954).
- TURTELTAUB, R. *Thesis* (Chile 1954)
- URBACH, E. AND GOTTLEBER, P. M. *Allergy* (Grune and Stratton, New York 1945).
- VARGAS-SALAZAR, R.: *Rev Soc. chil. Urol.* 1: 96 (1937) - *Arch. Soc. Cir. Hosp.* 14: 346 (1944)
- VARGAS-SALAZAR, R. AND OLMEDO, R.: *Rev Serv. Nac. Salud. Sig.* 2: 123 (1957)
- VADHAM, W. T. AND BLACK, J. H. *Practice of Allergy* 3rd. Ed. (Mosby St. Louis Mo.)
- VADHAM, T. WARREN AND HAWKE, E. K. *J Allergy* 2: 125 (1931)
- VAZQUEZ-COLET AND TORANQUIT: *J. Philippine Med. Ass.* 16: 231 (1936)
- VERKUYE, H. KANDA, D. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 36: 231 (1958)
- VIGOTREUX, J. AND HANNOON, G.: *Bull. Soc. franç. Microbiol.* 91: 912-927 (1956).
- VINER, J. W. *Med. J. Rec.* 130: 214 (1929).
- VOOL, A. *Wien. klin. Woch.* 1: 756 (1933)
- VONDERA, A. AND STELLER *Magyar Urologia* 61: 1 (1940).
- WAGNER, O. AND HERR, E. *Zbl. Bakt.* 125: 310 (1935). *Zbl. Bakt.* 136: 273 (1937).
- WAGNER, R. M. MORSE, W. H. AND KIRBY, D. M.: *Amer J publ. Hth* 42: 833 (1953).
- WARLEN O. S. *Acta dermat.-venere* 15: 243 (1934) *Svensk. Tids.* 613 (1935)
- WATHEAD, H. *Z. urol. Chir. Gynäk.* 15: 263 (1924)
- WATSON, J. M.: *Trop. Dis. Bull.* 18: 337 (1947)
- WEICHHARDT *Pro Med. (Meins)* 19: 4 (1950)
- WENDELHÖGER, J. *Arch. Derm. Syph., Berlin* 174: 563 (1937)
- WEILER, P. *Z. Hyg. InfektKr.* 121: 27 (1938)
- WEDDERBURN, H. J. AND BAULE, W. *Clin. N. Amer.* 3: 567 (1953)
- WERNER, R. J. MARINHEAD, J. AND FOURASTIER, M. *Bull. Soc. franç. (1955).*  
*Derm. Syph.* 41: 763 (1934)
- WENTON, C. M. *Protozoology* (Wood 1926)
- WESTPHAL, C. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 173: 104 (1932)
- WHITTINGTON, M. J. *J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.* 58: 398, 614 (1951) *Brit. J. vener. Dis.* 33: 80 (1951) *Les Infestations à Trichomonas*, p. 79 (1957)
- WILDE, H. *Zbl. Haut-Geschlkr.* 10: 12, 497 (1931)
- WILE, U. J. AND KEARNEY E. B. *J. amer med. Ass.* 122: 187 (1943)
- WILE, U. J.; PICARD, R. G. AND KEARNEY E. B. *J. amer med. Ass.* 119: 880 (1942).
- WILKINSON, A. E. AND WHITTINGTON, M. J. *Personal Communication to Dr. A. J. King*, (1959)
- WILCOX, R. R. *Lancet B.* 864 (1954). *Brit. med. J.* 1: 111 (1954). *Brit. J. cut. Dis.* 31: 89 (1955) *Brit. J. vener. Dis.* 31: 186 (1955) *Brit. J. vener. Dis.* 32: 115 (1956) - *Brit. J. vener. Dis.* 32: 246 (1956). *Acta dermat.-venere* 37: 327 (1957). *Brit. J. vener. Dis.* 33: 181 (1957) *Brit. J. med. Practice* 12: 479 (1958)
- WILCOX, R. R.; HOWARD, E. M. AND FINDLAY H. M. *Amer J Syph.* 39: 216 (1954). *Brit. J. cut. Dis.* 30: 31 (1954).
- WILLIAMS, S. *Med. J. Austr.* 1: 693 (1946).
- WILSON, G. H. *J. Path. Bact.* 33: 957 (1930).
- WILSON, M. G. AND LINSCHKE, R. *J. amer med. Ass.* 126: 477 (1944).
- WOOD, A. C. *Amer J Syph.* 35: 88-89 (1931).
- ZIMMER, H. A. *Z. Geburtsh. Frauenheilk.* 3: 188 (1941)

Part Three	Troisième partie	Dritter Teil
CHAPTER I	CHAPITRE I	KAPITEL I
Main Lecture	Conférence magistrale	Hauptvortrag

Clapp, G., *Étiologie de la trichomonose féminine*. Press. Int. Acad. Symp. Montréal 1979  
*Gynecologia* Vol. 49 (Suppl.) 1-47 (1980)

## Étiologie de la trichomonose féminine

*Etiology of Female Trichomoniasis*  
*Ätiologie der weiblichen T.T.I.*

G. CHAPPAZ\* Reims, France

### *Introduction*

C'est avec, chaque fois, une crainte légitime que nous abordons la rédaction d'un rapport sur la Trichomonase. Cette affection trouve, de plus en plus, le rang qu'elle méritait depuis longtemps dans les préoccupations des gynécologues. C'est un événement heureux pour la santé des femmes de tous les pays!

Nous essayons de démontrer dans ce rapport, combien le concours des urologues est indispensable pour codifier et surtout pour exécuter un traitement complet, logique, de la Trichomonase féminine. Si la Trichomonase est, comme on doit l'affirmer maintenant, un *syndrome oro-génital*, il serait paradoxal que nos collègues urologues se tinrent encore à l'écart. On doit donc féliciter, sans réserves, les organisateurs d'un Symposium sur «les urétrites non-gonococciques et la Trichomonase humaine». Le titre affirme, d'emblée, la nécessité de joindre les deux disciplines pour un travail commun et, très certainement, pour un résultat fécond.

Il semble donc que nous soyons ici devant un éminent auditoire très averti, et qu'en particulier le point essentiel la démonstration de la Trichomonase urinaire, en soit facilitée. Mais nous n'avons pour tant pas la prétention d'avoir résolu le fameux «Fluorproblem» bien posé par Heus en 1935.

Des bonds considérables ont été réalisés en très peu de temps ces cinq dernières années ont apporté plus d'acquisitions que les 118 années qui ont suivi la découverte du flagellé par Dorné.

Des inconnues, des imprécisions, subsistent pourtant dans le

---

\*Professeur à l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.

domaine de l'étiologie et de la pathogénie elles se répercutent obligatoirement dans le domaine de la thérapeutique, et mon excellent ami FRO reconnaîtra, sans aucun doute, que le *Trichomonas* se joue bien souvent encore par la résilience des théories les plus ingénieuses comme des remèdes les plus réputés.

Si notre travail présent contribue quelque peu à éclaircir le débat, nous en serons très honorés. Il nous faut pour cela

- bannir définitivement quelques erreurs

- mettre en évidence ce qui a été bien établi par la statistique, l'observation impartiale et l'expérimentation confirmées d'auteurs très qualifiés

- puis énoncer aussi clairement que possible quelques questions non résolues.

Avions-nous raison de manifester quelques craintes au départ?

### *Documentation*

Pour la rédaction d'un rapport d'actualité, il n'est pas question de se référer à des travaux antérieurs à 1950 autrement que pour étudier l'évolution des théories anciennes. Ce n'est pas mépriser pour autant le travail considérable accompli par de véritables pionniers, qui avaient en plus le grand mérite d'œuvrer sur une tâche ingrate, à laquelle très peu de spécialistes prêterent attention. Pour les gynécologues, on voulait bien admettre le fait que certains chercheurs décelaient le *Trichomonas vaginalis* dans le vagin d'un certain nombre de femmes, mais le flagellé était accepté comme un hôte dont la présence fortuite ne s'accompagnait pas, cliniquement, d'un syndrome pathologique spécifique. Tout était masqué par la gonococcie fréquente, les leucorrhées des infections du post abortum et du post partum. Quand les premiers auteurs ont voulu préciser, et la fréquence, et le rôle pathogène de *T. Vaginalis* ils se heurtèrent à une incrédulité générale qui, cependant, ne les décourageait pas. HOMINÉ en 1916, a publié son travail princeps sous le titre «*Le Trichomonas vaginalis agent pathogène d'une vaginite pernicieuse typique et fréquente*» dans lequel il écrivait «*Tout médecin pratiquant un peu la gynécologie est frappé de l'existence de catarrhes vaginaux et de vaginites extrêmement rebelles dans lesquelles on n'obtient guère de succès thérapeutiques durables qui sont très pénibles pour les malades et mettent la patience des médecins à rude épreuve*»

Rendons l'hommage qui est dû à ceux qui avaient situé d'emblée l'importance de la Trichomonase, parmi lesquels il faut citer NOUVEL,

KISSLING ALLEN, HESSELTINE, J. B. DE LEE, LYNCH, HEGNER, HARTWELL, SCHMID ET KAMNIKER, RODECOURT BLAND au Congrès de Philadelphie en 1932, etc.

Tous ces travaux n'étaient pas suffisamment présentés dans des ensembles. La guerre survint, rendant, comme dans d'autres disciplines, la documentation parfois impossible et tout effort de synthèse vain.

Dans une deuxième phase de documentation, qui se situe dès la fin de la deuxième guerre mondiale, des ouvrages paraissent et sont diffusés dans tous les pays de monde

1944 PEREZ ET BLANCHARD à Buenos-Aires

1947 RAY E. TRUSSELL, aux U.S.A.

1951 G. CHAPPAZ ET X. CHATELLIER, en France

1951 HARRISS, en Angleterre

1953 G. B. CANDIANI, en Italie.

L'être des antibiotiques ouvrait de nouvelles voies aux chercheurs possibilité d'obtenir des cultures pures et inoculations expérimentales affirmant le pouvoir pathogène du flagellé isolé — mise en évidence, après le recul des infections bactériennes, de la persistance fréquente de la pathologie du vagin, due au protozoaire et par ailleurs aux mycoses

Nous sommes alors entrés dans la troisième phase de l'évolution historique de notre étude. Tous les ouvrages ont appelé l'attention des cliniciens et des chercheurs de tous les pays.

C'est l'époque où les confrontations ont lieu, au cours des *Symposiums*

Une réunion rassemblait, du 21 au 24 septembre 1954 un certain nombre de spécialistes à Monaco, sous le titre « *Symposium sur les Urtritis non-gonococciques* ». C'est notre ami DUREL, qui en prit l'initiative, sous l'enseigne de l'Union Internationale contre le Péril Vénérien et les Tréponématoses. Paradoxe étrange, c'étaient les vénérologues et les urologues qui ouvraient les débats. Paradoxe et même gaucherie qui ne s'expliquent que par la clairvoyance, l'érudition et l'incessante activité de DUREL, lequel a certainement un don de prévision qui lui faisait concevoir l'intérêt qu'il y avait à inscrire aussi la Trichomonose à l'ordre du jour. Parmi d'autres, étaient présents

S. AMBROSE, de Atlanta (U.S.A.)

H. BAUER, d'Erlangen



A. H. HARNESSE, de Londres  
 S. R. M. BUSHBY de Londres  
 A. MIDANA, de Turin  
 TULANE, de Strasbourg  
 R. R. WILCOX, de Londres.

Les rapports principaux étaient présentés par SOREL, DUREL et SMOULET et l'apôtre H. BAUER qui paraît avoir consacré sa vie à occire le flagellé, et qui écrit toujours des travaux aussi considérables que documentés. Les rapports et discussions ont été édités par MASSON, en 1957 « Les Uréthrites non-gonococciques ». Cet ouvrage important consacré, après le livre d'HARNESSE, la fréquence et l'importance de la Trichomonose urinaire masculine. Mais il semble qu'il n'ait pas été beaucoup lu par les urologues, encore moins par les gynécologues. Il venait sans doute avant son heure.

Sur l'initiative du Dr Félix MARTI IBANEZ, président de M.D. Publications à New York, plusieurs spécialistes étaient invités, en 1955 à assembler leurs résultats personnels récemment acquis, dans un Symposium sans réunion, mais édité par Herbert KUPFERMAN M.D. de la New York University College of Medicine.

Sept rapports étaient publiés sous les signatures de

G. N. PAPANICOLAOU AND Wanda WOLINSKA,  
 W. FILLER, W. BARFIELD J. DRAPER,  
 A. KUPFERBERG, Sophia KLEEGLAN J. IGER and H. KUPFERMAN

Ils apportaient des notions très nouvelles et ils ont peut être eu le mérite de déclencher aux U.S.A. un grand nombre de publications, d'une très haute valeur, dont les auteurs, à signaler parmi tant d'autres, étaient

C. CUCKLER, Gisella PERL, G. ROGERS J. LYNCH  
 A. PLENTI KEAN FED, LEE BUXTON

Enfin, sur notre initiative, mais après la suggestion très généreuse de nos amis DYROFF MICHALZIK, et de H. BAUER, toujours à l'avant garde (de l'Ecole d'Erlangen), nous avons organisé, à Reims, du 28 au 30 mai 1957 le premier *Symposium International sur les Infestations à Trichomonas*. Ce n'est pas manquer de modestie pour celui qui en fut le Rapporteur Général que d'affirmer que ce fut un très grand succès, dépassant tous les espoirs. C'est simplement souligner le fait que, dans tous les pays du monde, des chercheurs avaient réalisé des travaux

d'une immense portée, qu'il était grand temps de coordonner leurs résultats et que tous attendaient l'heure de s'y prêter. C'est la Société Française de Gynécologie qui avait accepté de placer ces Assises sous son haut patronage, marquant enfin une date pour les gynécologues jusqu'alors devancés par les urologues et les vénéréologues. La Trichomonose intéresse plusieurs disciplines et sans doute notre idée la plus féconde fut-elle de faire appel à la fois à ceux qui avaient publié, et qui pouvaient être des gynécologues, des urologues, des vénéréologues, des parasitologues, des biologistes, des vétérinaires, des gastro-entérologues. 75 rapports furent présentés, répartis de telle façon que tous les chapitres furent également traités. Le plan était ainsi rédigé

Généralités	2 rapports
Fréquence de la Trichomonose humaine	3 rapports
Aspect de la Trichomonose chez la femme	16 rapports
Trichomonose chez l'homme	4 rapports
La Trichomonose est-elle une maladie vénérienne?	7 rapports
Pathogénie	6 rapports
Immunologie dans la Trichomonose humaine	1 rapport
Epidémiologie	3 rapports
Trichomonose du tube digestif	1 rapport
Cercaires d'identification de Trichomonas de Dorel	8 rapports
Formes de résistance du Trichomonas	5 rapports
Pathologie comparée	4 rapports
Prophylaxie et thérapeutique	13 rapports

400 spécialistes de la question se livrèrent avec passion à un travail continu. 21 nations étaient représentées (certains s'étaient déplacés de fort loin, tels MAGARA, SENDA, Mme MIKAMI (Japon), FEO, KUFFERBERG, PINCUS, SCHMID (U.S.A.), HOSTIC, SIMIC (Yougoslavie), VAGO, POPESCU (Roumanie), Mme HUSSLEIN (Autriche), JIROVEC, KUCERA (Tchécoslovaquie) OSCAR BLANCHARD (Argentine), HOLTZ (Suède), BREILAND (Norvège), BEDOTA (Espagne), KEUTEL (Allemagne Orientale) CARDIA (Portugal), DE ANDRADE (Brésil), BUNSTER (Chili).

Mais tous nos voisins anglais, allemands, italiens, suisses, belges et luxembourgeois joignaient leur compétence à ceux de très nombreux français. La Champagne stimulait les efforts de chacun. Et nous pensons, avec beaucoup d'autres, que le Trichomonas fut, dès ce jour très menacé.

Le volume des Rapports a été édité dans un ouvrage fort bien présenté, de 380 pages, par MASSON, Editeur, 120 Bld St-Germain Paris, sous le titre *Les Infestations à Trichomonas* et nous renvoyons nos Collègues à son texte copieux et précis. Tout le principal

de notre sujet y est développé par les auteurs les plus éminents. C'est là encore que nous puisons l'essentiel de notre documentation.

Cependant, dès la fin de ce Symposium, un Groupement International d'Études de la Trichomonase humaine (GIETH) était créé. Nous laissons l'avantage à M. DUREL, son Président, de vous dire son but et ses moyens. En qualité de Secrétaire Général, nous recevons quantité de publications nouvelles sur place, en Tchécoslovaquie, au Japon, nous avons aussi recueilli des informations inédites. Nous pouvons espérer que les sources de cette documentation que nous venons d'exposer nous permettront de faire le point sur certains chapitres, d'insister sur des résultats nouveaux concernant l'étiologie de la Trichomonase féminine, mais nous savons bien, d'avance, que nous aurons ici comme ailleurs, bien plus l'occasion de recueillir le fruit de votre expérience à tous, que de vous instruire. Ainsi, les travaux de Montréal vont s'inscrire dans les documents les plus récents pour servir à d'autres. C'est ce que nous souhaitons.

## PREMIÈRE PARTIE

### L'ÉPIDÉMIOLOGIE

La *Fréquence* de la Trichomonase génitale humaine n'a pas été d'emblée reconnue dans tous les pays. Les premiers auteurs pensaient volontiers que cette parasitose sévissait différemment selon

- 1 les pays
- 2 les saisons
- 3 les races
- 4 les milieux sociaux.

#### *I Répartition géographique*

Sans prétendre rapporter des statistiques nombreuses, nous présentons ici 3 tableaux, qui peuvent donner une indication sur le fait de la répartition mondiale de la trichomonase avant 1955. Depuis cette notion n'a fait que s'affirmer, de telle sorte qu'elle a même perdu de l'intérêt. Tous les pays paraissent également touchés, et ceux qui se décident à détecter systématiquement le *Trichomonas vaginalis* le trouvent avec une fréquence qui ne dépend plus que de la valeur de leur technique.

Tableau I

## Femmes non-grosses

U.S.A.	ANDREWS	20 %
	ANDREWS	20 %
	BOXTON	31 %
	PETERSON	24,6 %
	STEIN ET COPPE	10 %
	POTTER	18,4 %
	HAGNER	50 %
Italie	ANGELUCCI	17 %
	BLANCHI	21 %
	PUGOT	25 %
	FERRANDO LUM	40 %
	DEGLIATI	44 %
France	BOUCHER	53 %
	TEGHE	32,6 %
	REFF	20 %
Suède	ANDERSSON	32 %
	KNIBLING	6,6 %
Canada	HART	20 %
U.R.S.S.	PONOSCHENIA	29 %
Allemagne	HOFMEIER	28 %
	ROHMERT	88 %
	HAUBMANN	40 %
	MOTZ	62 %
	SCHMID ET KAMMERS	69 %
	WILLE	40 %
	REULING	18,4 %
	TRAPROTT	30 %
	YING W	34,9 %
	MANUEL LOIS, PIERRE ET BLANCHARD	35,5 %
	VARELA ZUQUERA	11,4 %
Angleterre	NICOL	49,6 %
	COLLIS ET HARMANT	37 04 %
Tchécoslovaquie	KUCERA ET KRAL	48,9 %
	JIROVEC	32,2 %
Japon	FUKUSHIMA	15 %
Hongrie	MAKARA ET RECHGUTY	13,4 %
Pologne	GOLDSBERGER	4 %

Uniquement chez les leucorrhéiques. Sur 1712 mal. vénériologiques (Vancouver).

Ces statistiques font bien apparaître que la Trichomonose humaine a été signalée dans tous les pays où des auteurs l'ont recherchée, en Extrême-Orient comme en Europe, comme dans le nouveau continent.

Dans son remarquable ouvrage, en 1947 TRUSSEL citait dans le chapitre sur la fréquence, 45 auteurs et des résultats moyens qui

Tableau II

Chez la femme grévise

U.S.A.	BLAND ET RAKOFF	91 %
	BLAND, GOLDSTEIN ET WENZEL	23,6 %
	POTTER	17 %
	TUCKER, TREMBEL ET PLASS	24 %
	LINTON ET CRITCHFIELD	37,5 %
	ANDREWS	38,4 %
	TRUMBULL, WILSON, LONGWELL ET LANGFORD	27,5 %
	BROOK ET BLAND	23,6 %
	HAEHLMANN	37 %
Allemagne	HORROCK	34 %
	SEITZ	30 %
	LEE	18 %
	TRADGOFF	21 %
	GRACERT	25 %
	BENNETT	10,56 %
France	BRUNOT	10 %
Italie	ROLDINI	34,5 %
Chili	CORREA MENDOZA	30 %
	LINDO	12,5 %
Roumanie	SCANDU	44 %
Tchécoslovaquie	JIROVNO	42,7 %
Japon	POKUSHIMA	33,8 %

Tableau III

Cas publiés de Trichomonose masculine d'après H. B. UVA

Répartition géographique de cas publiés

Europe Centrale	361	Europe du Sud	48	Europe de l'Est	1138
Danemark	3	Italie	44	C.S.R.	183
Allemagne	351	Espagne	4	Pologne	64
Autriche	6	Europe de l'Ouest	345	U.R.S.S.	136
Suisse	1	France	128	Hongrie	17
Europe du Nord	6	Grand-Bretagne	217	Roumanie	2
Finlande	4			Yougoslavie	34
Suède	2				

A. Europe	1896 cas
B. Amérique du Nord	864 cas
C. Amérique Centrale	270 cas
D. Amérique du Sud	1877 cas
E. Afrique	38 cas
F. Asie	18 cas
G. Australie	1 cas

Total. 4964 cas publiés

s'inscrivaient entre 8 6% chez les japonaises et 53 6% chez les françaises il situait la moyenne en U.S.A. entre 20 et 25%, ce qui représentait en son pays environ 10 millions de femmes infestées.

Nous pensons que tous ces nombreux résultats, pour la première fois confrontés par TRAUSSER, permettaient déjà d'affirmer l'universalité du flagellé. Impossible de baptiser cette nouvelle maladie en plaçant son foyer initial dans telle ou telle nation. L'esprit taquin des peuples n'avait pas l'occasion de l'appeler le «mal français» ou le «mal allemand» sans être partial.

Il convient aussi d'accepter tous ces résultats avec les réserves suivantes

1<sup>re</sup> réserve. La qualité du matériel féminin systématiquement examiné n'a pas toujours été précisée par les auteurs. Certains n'ont recherché le flagellé que chez les femmes présentant une leucorrhée accusée. D'autres, l'ont recherché systématiquement chez les femmes se présentant pour un motif quelconque à la consultation de gynécologie, même sans leucorrhée. Certains ont pratiqué la détection sur un lot de femmes enceintes systématiquement et pour le seul intérêt scientifique. Enfin, quelques-uns ont même recherché le *T. vaginalis* chez des femmes prises au hasard de la population hospitalière, étudiante, ouvrière, etc. parmi lesquelles celles qui étaient indemnes de tous symptômes cliniques génitaux étaient mêlées aux autres. Voilà pourquoi, dans un même pays, en Tchécoslovaquie, PETER notait en 1945 1 93 % (il s'agissait de 155 étudiantes saines et presque toutes vierges), alors que HUCHA ET HRAL, en 1944 annonçaient 48,9 % (il s'agissait de 350 femmes venant consulter pour leucorrhées). Ces deux savants précisaient bien ce qu'étaient les femmes examinées. Malheureusement, tous les résultats consignés dans les tableaux I et II n'ont pas été accompagnés de renseignements suffisants concernant la population examinée par les auteurs. Ce fait pourrait nous conduire imprudemment à conclure que les femmes d'un pays désigné sont infestées très largement, quand les chercheurs n'ont pas précisé que leur statistique ne s'adresse qu'à des malades se plaignant de leucorrhée. Inversement, sur la carte de répartition géographique de la Trichomonase, il ne faudrait pas laisser en blanc un pays dont les signataires des publications auraient examiné des collectivités de femmes n'ayant à se plaindre d'aucun désagrément génital, et vierges.

Cette remarque a déjà été faite spontanément par les auteurs les plus récents, car on recueille maintenant des travaux de plus en plus

précis. Citons, comme exemple, l'enquête de la *Yale University School of Medicine* dont les résultats ont été rapportés au 6e Congrès des Obstétriciens et Gynécologues de Los Angeles, le 21 avril 1958, par C. LEE BUXTON, DAVID WEINMAN et CARL JOHNSON sous le titre « *Epidemiology of Trichomonas Vaginalis Vaginitis* ». Ces travaux peuvent être résumés comme il suit.

*Groupes examinés systématiquement dans un milieu social normal*

1 *Employées d'une Cie d'Assurances de 29 à 69 ans*

Sur 465 femmes examinées

Prévalence de trichomonose

$\frac{1}{2}$  sont mariées

6,3%

$\frac{1}{2}$  sont célibataires

14%

2 *Examens systématiques des femmes de clientèle privée de la Yale Medical School*

575 femmes, de 16 à 70 ans.

80% sont mariées.

Résultat sur l'ensemble 69%.

Mais, les auteurs reconnaissent que certaines de ces femmes avaient consulté pour leucorrhée.

3 *Femmes isolées dans des établissements*

Il s'agit de 715 pensionnaires d'Instituts de Psychothérapie, de 16 à 89 ans

411 étaient isolées depuis 5 ans au maximum.

304 étaient isolées depuis moins de 5 ans.

Résultats d'ensemble 15%.

4 221 prisonnières, depuis 6 semaines à plusieurs années, issues d'un milieu social très bas, et souvent prostituées.

Résultats d'ensemble 70%.

5 *Personnel subalterne d'un Collège de Filles*

157 femmes âgées de 20 à 22 ans

dont 10 seulement mariées.

Résultat néant.

Si nous présentons ce travail, dont il convient de féliciter les auteurs, c'est à la fois pour souligner un progrès, et regretter cepen-

dant que la sélection n'ait pas été publiée avec des groupages plus étroits encore, qui auraient apporté une aide considérable aux recherches de pathogénie. Pourquoi ne pas avoir sous-groupé les femmes de 1 2° 3 et surtout 5

en vierges et non vierges?

les femmes de 1 2° 3 4

en moins de 55 ans et plus de 55 ans?

les femmes de 2°

en ayant consulté pour leucorrhée

et examinées par routine?

les femmes de 3 et 4

par exemple en isolées depuis moins de 3 mois

moins d'un an

moins de 5 ans

les femmes de 4 en prostituées et non-prostituées?

Nous verrons, plus loin, combien nous pourrions progresser dans les recherches sur la contamination sexuelle, la durée de la maladie, quand nous pourrions compiler des statistiques plus systématiques.

Pour conclure sur cette première réserve, votre Rapporteur se permet d'insister pour qu'à l'avenir, toutes les statistiques soient résumées sur des tableaux comparables entre eux, et dont les titres pourraient être

- femmes examinées au hasard dans une collectivité, non-vierges, et en âge d'activité génitale,
- femmes se plaignant de leucorrhée,
- femmes gravides examinées toutes systématiquement,
- femmes gravides se plaignant de leucorrhée.

Pour des spéculations plus précises, les recherches pourraient, en outre, être consignées dans d'autres tableaux, tels que

- fillettes, de la naissance à un mois (contamination au passage)
- fillettes, avant les premiers symptômes de prépuberté,
- femmes vierges,
- femmes, après castration chirurgicale,
- femmes, après deuxième période de ménopause,
- femmes, atteintes de cancers du col,
- prostituées etc...



Cette sorte de standardisation introduirait de la clarté dans les notions d'épidémiologie elle apporterait aussi de grandes facilités dans l'étude de la pathogénie.

*Telle sera notre première proposition à discuter lors de ce symposium*

2<sup>e</sup> réserve Tous les auteurs n'ont pas employé les mêmes méthodes de détection. L'expérience apprend, de plus en plus, que plus la méthode est rigoureuse, plus le pourcentage de résultats positifs augmente. Cette remarque est d'une importance capitale en matière de Trichomonase urinaire car le flagellé prend des formes différentes perd souvent ses flagelles et sa mobilité, mais elle est loin d'être négligeable quand il s'agit de découvrir le *Trichomonas* dans le vagin. La recherche à l'état frais est la plus commode, la moins onéreuse et la plus rapide elle suffit, dans la grande majorité des cas. Pourtant, quand l'examen direct montre, sur le champ du microscope, des éléments douteux, il est indispensable de compléter par la coloration (MAY GRÜNWARD GIESSA modifié, par exemple) et même par la culture. Nous tenons personnellement pour discutables les statistiques qui sont construites sur le seul examen des frottis colorés en vue de la détection colpo-cytologique du cancer colorations de Papanicolaou ou autres. Le flagellé est parfois si déformé qu'il peut passer inaperçu il est même parfois lysé.

Il est indispensable aussi de s'assurer que la femme examinée n'a pas pratiqué, les jours précédents parfois même peu avant la consultation, une irrigation vaginale avec une solution antiseptique.

Le seul fait d'avoir savonné copieusement les parties génitales avant de se présenter devant le médecin peut entacher d'erreur l'examen à l'état frais, car la femme a toujours soin de nettoyer plus ou moins son vagin en pratiquant cette ablution. Comme nous notons systématiquement le pH vaginal avant notre prélèvement, nous sommes avertis dans ce cas par son élévation tout-à-fait inhabituelle, au-dessus de 7.

Les prostituées se lavent constamment le vagin, et les auteurs qui se sont occupés d'elles ont quelquefois apporté, pour cette raison, des résultats qui ne correspondent pas à la réalité.

En résumé, nous souhaitons que les statistiques concernant la fréquence de la Trichomonase chez telle ou telle catégorie de femmes soient accompagnées de commentaires des auteurs sur la technique de détection employée.

*Telle sera notre deuxième proposition à discuter lors de ce symposium*

### *II Fréquence selon les saisons*

Les premiers auteurs allemands craignaient que la région rhénane ne fut victime d'épidémiologie spéciale dont ils recherchaient l'origine dans la pratique des bains de rivière, et ils pensaient du reste avoir décelé des formes du parasite dans les eaux du Rhin. A l'appui de leur théorie, ils invoquaient le fait de la plus grande fréquence pendant les mois des baignades (HESS, RODECOURT). MANUEL PEREZ ET BLANCHARD (Symp. Reims, p. 17) conviennent de l'imprécision des résultats, car à leur connaissance, aucune statistique suivie pendant des années n'a été publiée.

Nous partageons cet avis prudent. Nous ne connaissons pas souvent le début de l'infestation, et quand nous la détectons, la femme est parfois contaminée depuis des années. Comment savoir si ce fut en hiver ou en été?

### *III Fréquence selon les races*

DOS SANTOS ET ZAGURY ont trouvé le T V dans  
29,9 % des cas chez la femme blanche,  
54,86 % chez la métisse,  
27,27 % chez la négresse.

KARNAK signale  
24 % chez la femme blanche,  
46,3 % chez la femme de couleur

Rappelons que FRO trouvait, en examinant le sédiment urinaire des hommes

16,64 % chez les noirs - 12,04 % chez les blancs  
et ROTTE en examinant au hasard des hommes  
4 % chez les blancs,  
27,4 % chez les noirs.

Ces quelques travaux, parmi d'autres, paraissent prouver la plus grande fréquence dans la race noire. Mais avec BAUER (Symp. Monaco) nous pensons que ce sont les raisons sociales avec les manquements à l'hygiène qui sont la cause de cette différence. A Bangkok, très récemment, notre distingué Collègue Charanpat

Istrangkun nous disait que sa population hospitalière de l'Hôpital Chulalongkorn, par hygiène défectueuse, était infestée vraisemblablement en totalité.

#### IV Fréquences selon les milieux sociaux

Kamil KUCURA a relevé les résultats suivants, de différents auteurs

##### Femmes socialement misérables

Auteurs	Année	Pays	Catégorie	Nombre	pour 100
CROWN	1933	U.S.A.		100	50
BURTON ET SHELAMBEI	1937	U.S.A.		106	48,1
ANDREWS	1938	U.S.A.			50
KARNACK	1940	U.S.A.			46,3
CORBIT MC ELROY ET CLERK	1941	U.S.A.		1883	47,7
FRO	1953	U.S.A.		500	43,6
LANCHELLOM, KANGU ET PERRETE	1954	Congo belge			
			Afrique de Léopoldville		37,7
			idem gravides		46,3
			Afrique de Ipa (Kamil)	1340	31,3
			Afrique de Rwanda		III
			idem gravides		54

Cependant, PEREZ ET BLANCHARD signalent une cause d'erreur au cours des investigations. Il faut convenir que la femme, dans les milieux évolués, s'inquiète facilement de ses désagréments génitaux et consulte plus rapidement un spécialiste, alors que les statistiques des clientèle privées ne sont pas souvent établies. Enfin, les pratiques anticonceptionnelles plus utilisées dans les milieux économiquement favorisés ont une incidence heureuse contre la contamination mais l'un d'eux, parmi la clientèle aisée de son cabinet, a découvert 32% d'infestations chez 500 femmes.

Il semble donc qu'on puisse avancer que la misère sociale n'augmente la fréquence de la Trichomonose féminine que parce que la prophylaxie et la thérapeutique ne sont pas organisées collectivement chez les pauvres alors qu'elles préservent les femmes aisées, individuellement.

## DEUXIÈME PARTIE

## LA CONTAMINATION

Trois possibilités seront examinées

- 1 l'auto-contamination, d'origine digestive
- 2<sup>e</sup> la contamination extra-sexuelle
- 3 la contamination par les rapports sexuels.

## 1 Auto-contamination d'origine digestive

Le débat initial doit porter sur la possibilité pour la femme d'une auto-contamination d'origine digestive. Nous savons que la bouche et l'intestin peuvent être habités par des *Trichomonas* *T. trax* syn. *T. choageti* d'une part, et *T. intestinalis* syn. *T. beurnisi* d'autre part.

Ces parasites peuvent-ils s'implanter dans le vagin et provoquer une infestation génitale pour leur propre compte? Sont-ce des flagellés identiques au *T. vaginalis*? Sont-ce des espèces si voisines qu'elles peuvent s'adapter dans ce nouveau milieu?

La question paraît avoir été définitivement tranchée au Symposium de Reims. Il était grand besoin qu'il en fut ainsi. Un nombre important de cliniciens soutenaient une thèse affirmative en réponse à ces questions. Nous allons voir, une fois encore, quelles sont les raisons qui font rejeter vers l'oubli cette théorie. Il appartiendra à la réunion de Montréal, si nos arguments ont convaincu chacun, de redire avec autorité les conclusions de celle de Reims. Combien de pertes de temps seront évitées, dans l'avenir, à des chercheurs et combien de propositions pour la prophylaxie et la thérapeutique seront ainsi écartées, qui n'avaient que le mérite d'être ingénieuses, parfois jusqu'à la fantaisie.

Nous avançons les arguments suivants contre la possibilité de ce mode de contamination

*La différence de fréquence*

Il semble que, dans certains pays, la Trichomonose du tractus digestif soit assez fréquente. Certains auteurs considèrent que *T. intestinalis* est un parasite d'accompagnement fréquent de l'amibiase.

En France, CAYAN signale que, dans son service, où de très nombreux examens de selles sont pratiqués, on lui annonce le *Trichomonas* très exceptionnellement. DUMARRY dans tous les cas de Tricho-

monase génitale des femmes qui le consultaient dans son service de gastro-entérologie, n'a jamais décelé le parasite, ni dans les selles, ni dans le rectum.

VAGUZ est frappé du contraste entre l'extrême fréquence de l'infestation génitale et la rareté de troubles digestifs concomitants. BAUMEL ET FASSIO dans leur remarquable rapport de Reims, soulignent que la rareté de l'infestation digestive par *T. intestinalis* est le fait le plus saillant : les diverses enquêtes leur permettent de l'évaluer à 2% des malades du tube digestif occasionnels.

Alors que les statistiques oscillent, en France, autour de 10% de trichomonase vaginale chez les femmes occasionnelles au hasard comment expliquer cette différence extrêmement accusée entre les deux parasitoses, dans une auto-contamination qui devrait être la règle, tant la promiscuité des portes d'invasion la rendrait fatale. Par contre, la fréquence de la Trichomonase buccale serait très élevée. SMITH l'estime à 75 % des adultes en certaines régions de Yougoslavie, MANDOU ET PESTRE à 16%. Mais, nous savons que de nombreuses femmes habitées dans la bouche par *T. tenax* n'abritent pas le flagellé dans le vagin, et réciproquement. KUCERA a rassemblé des résultats dans le tableau suivant :

Coexistence de *T. V. Trichomonas hominis* et *Trichomonas tenax*

Auteur	Année	Catégorie	Nombre cas.	% de T. V.	% de T. H. ou T. T.	Comité
a) <i>Trichomonas hominis</i>						
STERN ET COPE	1933	colpites	50	3	3	3
BLAND ET RAKOFF	1937	gynécol.	200	23,5	1,5	1
KUCERA ET JIROVEC	1942	hopitaux.	148	14	0,67	1
		filles venérencées	56	42	0	0
b) <i>Trichomonas tenax</i>						
STERN ET COPE	1933	colpites	50	100	3	3
BLAND ET RAKOFF	1937	gynécol.	200	23,5	16,5	9
LINTON ET LINTON	1939	gynécol.	200	45	3	—
JIROVEC ET KUCERA	1942	gynécol.	85	32,9	10,6	2

« On remarque, dans ce tableau, que la coïncidence d'une Trichomonase uro-génitale avec une Trichomonase intestinale ou avec une Trichomonase buccale est une exception.

Ceci ne serait vraisemblablement pas constaté si *T. vaginalis*, *T. intestinalis* et *T. tenax* étaient la même espèce.

La démonstration de cette notion ne paraît plus discutable après les travaux précis de parasitologie qui sont rapportés en d'autres chapitres.»

### *Les inoculations expérimentales*

L'expérience cruciale de WESTPHAL paraît, à l'orée de toute discussion, tout-à-fait démonstrative. Après s'être assuré, par examens répétés pendant trois ans, qu'il n'hébergeait de *Trichomonas* ni dans la bouche, ni dans l'intestin, cet auteur ingère d'abord, à plusieurs reprises, des souches différentes de *T vaginalis* aucune infestation ni buccale, ni intestinale ne s'ensuit. Après cet insuccès, il avale, à quatre reprises des cultures de *T tenax* sa bouche fut parasitée et le demeura longuement, mais il n'y eut pas d'apparition de *Trichomonas* dans l'intestin. Enfin, WESTPHAL absorba deux souches de *T bevinii* trois jours après, ses selles devinrent positives et le demeurèrent pendant cinq mois. Bien d'autres auteurs, parmi lesquels STABLEY, PHO RAKOFF BOMESTELL ont procédé à des essais infructueux de cultures, de souches différentes, sans réussir réellement la localisation de l'un des trichomonas dans l'endroit du corps où il n'est pas habituellement découvert.

H. BAUER a relevé, avec patience, un grand nombre d'essais d'implantation expérimentale de *T tenax* de *T intestinalis* de *T vaginalis* dans le tractus uro-génital d'hommes et de femmes, par des auteurs différents et par lui-même, jusqu'en 1954. Nous conseillons la lecture de son important rapport au Symposium de Monaco et de ses autres publications, où il traite ce sujet. Les résultats généraux que BAUER indique étaient, à cette époque, les suivants:

Inoculations de <i>T vaginalis</i>	Résultats positifs
en culture pure, 190 sujets	52,10%
Inoculations de <i>T vaginalis</i>	
en culture impure, à 108 sujets	76,85%
Inoculations de <i>T intestinalis</i> à 91 sujets	2,2 %
Inoculations de <i>T tenax</i>	18,9 %

H. BAUER conclut «*La provenance rectale des Trichomonas qui se rencontrent dans l'appareil génito-urinaire autrement dit une origine imputable aux Trichomonas de l'intestin est absolument invraisemblable*»

Nous ne disposons pas de travaux postérieurs à 1954 sur ce sujet. Sans doute est-il considéré comme épuisé pour les biologistes, et devenu sans intérêt.

*La spécificité des Trichomonas humains*

Les biologistes sont de plus en plus rares qui soutiennent encore, avec DOBELL, l'identité des trois espèces de *Trichomonas* humains. Les protistologues ont apporté des conclusions décisives dans le sens contraire.

a) *Différences morphologiques* (selon MANDOU ET PESTRE, Symposium Reims, pp 228-32)

- *T vaginalis* (DONNÉ 1936)

Taille 13 à 15  $\mu$  et au-dessus. Noyau nettement ovalaire avec un très discret caryosome subcentral dans un halo clair petits grains de chromatine assez uniformément répartis 4 chromosomes d'après POWELL.

Blépharoblaste unique, peu volumineux, 4 flagelles antérieurs aussi longs que le corps membrane ondulante, flagelle récurrent et filament marginal accessoire s'arrêtant au niveau du  $\frac{1}{2}$  postérieur du corps costa fine de même longueur axostyle mince, de structure fibrillaire, proéminent postérieurement en un aiguillon fin et très pointu.

Appareil parabasal bien développé, incurvé sur le noyau son bord interne est prolongé par un délicat filament.

Dans le cytoplasme, grains sidérophiles disposés surtout le long de l'axostyle et de la costa pas de vacuoles alimentaires cytotome peu net, souvent invisible.

- *T hominis* (DAVADNE, 1860)

Taille 7 à 8  $\mu$  en moyenne. Noyau arrondi, à chromatine disposée en couche mince contre la membrane nucléaire, granules chromatiques peu nombreux ou absents caryosome subcentral plus visible que dans *T vaginalis* 5 chromosomes d'après BISHOP

Deux blépharoplastes de tailles inégales, donnent naissance à 5 flagelles antérieurs plus longs que le corps 4 naissent ensemble du plus gros, le 5e est engendré par le plus petit des variations individuelles ramènent parfois ce nombre à 4 et même à 3 (ce qui ne justifie pas, à notre sens, la création des genres *Pentatrichomonas* *Tetratrichomonas* etc.) membrane ondulante longue, bordant le corps jusqu'à son extrémité postérieure où le flagelle récurrent devient libre costa fortement marquée et de diamètre irrégulier axostyle tubulaire, sorte de tige hyaline faisant saillie à la partie postérieure du corps en un éperon pointu.

Appareil parabasal non visible.

Granulations cytoplasmiques le long de la costa et autour du noyau vacuoles alimentaires cytotome bien visible au pôle antérieur du côté opposé à la membrane ondulante.

Signalons, en outre, que KIRBY (1947) a décrit chez *T. hominis*, au voisinage du noyau et du complexe blépharoplastique, un organe en forme de croissant, la pelta.

— *T. Tenax* (STEINBERG, 1862):

Taille 6 à 7  $\mu$ . Noyau arrondi à nombreux granules de chromatine régulièrement répartis 3 chromosomes d'après HINSHAW

Blépharoplaste unique 4 flagelles antérieurs membrane ondulante moins longue que le corps costa fine pas de flagelle postérieur fibre axostyle tubulaire terminé en pointe saillante.

Appareil parabasal comme dans *T. vaginalis*

Granules aldérophiles se disposant dans le cytoplasme en une véritable rangée le long de la costa quelques vacuoles alimentaires cytotome bien visible.

En bref, *T. tenax* et *T. vaginalis* sont proches morphologiquement *T. hominis* est plus dissemblable.

#### b) Différences dans certains caractères biologiques

*T. vaginalis* est plus difficile à cultiver que les deux autres espèces il ne peut pas en particulier se développer à la température du laboratoire comme elles. *T. tenax* et *T. intestinalis* se cultivent sans adjonction de sérum dans les milieux, ce qui est impossible avec *T. vaginalis*

Les résistances dans le milieu extérieur ne sont pas semblables:

*T. intestinalis* est doué d'une grande résistance

24 h. entre -12 et -18

30 h. dans l'eau à 18

*T. vaginalis* est très fragile

1 h. dans l'eau entre 18 et 29° (LAFITTE, Symp. de Reims).

ALLEN TRUSSEL.

Les tests de déviation du complément d'agglutination ont également mis en évidence la non-identité biologique des trois espèces.

#### c) Différences dans l'infestation commune avec certains animaux

*T. tenax* vit sur les gencives de quelques espèces de singes.

Avec *T. tenax* isolé de la bouche du singe, DESCHENES et KIRCHDORF ont facilement infesté la bouche de l'homme.

*T. intestinalis* infeste à la fois l'homme, le jeune chien, le jeune chat, le rat. SMITH a démontré que *T. intestinalis* est absolument iden-



tique à l'espèce connue sous le nom de *T. parva* hôte du rat. Les jeunes chiens qui avant deux mois sont infestés expérimentalement par *T. intestinalis* succombent rapidement — s'ils ont plus de trois mois, ils résistent — les jeunes chats sont moins sensibles à l'infestation — les rats sont infestés mais non incommodés.

*T. vaginalis* n'a pu être implanté que dans le vagin de la guenon.

Ces faits sont rapportés par SIMIC. Ils apparaissent comme une démonstration de la pluralité des espèces de *Trichomonas* humains.

### Conclusions

Nous soumettons l'ensemble de ces arguments à la critique de nos collègues. La troisième proposition à laquelle votre rapporteur appelle une réponse et dont il souhaite la diffusion pourrait se résumer comme il suit

*La Trichomonase du tractus uro-génital humain ne peut en aucun cas trouver son origine dans une auto-contamination issue du tractus digestif*

## 2 Étiologie non vénérienne de la Trichomonase uro-génitale

Nous examinerons successivement dans ce chapitre :

- 1 Opinions de divers auteurs sur des foyers possibles de contamination.
- 2 La résistance de *T. vaginalis* aux facteurs extérieurs.
- 3 Les formes enkystées existent-elles ?
- 4 Ce qui nous paraît devoir être écarté.
- 5 Ce qui paraît pouvoir être exceptionnellement retenu.

*Opinion de divers auteurs sur des foyers extra-utérins de contamination*

### a) Les objets de toilette — les linges souillés

Admis sans discussion rationnelle par une majorité d'auteurs, depuis les plus anciens, RODECURT STEIN ET COPPE jusqu'à CANDIAN de nos jours. Nous avons retenu nous-même cette possibilité, mais comme exceptionnelle.

### b) Les sièges de cabinets — les bidets

Cette origine a été supposée par un grand nombre d'auteurs, parmi lesquels DEBIASI et récemment MAC CULLAGH qui accuse les sièges de cabinets dans 60 % des cas.

c) *La visite gynécologique*

Ce mode de transmission regrettable a été envisagé par OTTOLENGHI PRETI (Symp Reims)

d) *L'eau des fleuves les eaux stagnantes les douches gynécitales*

RIFF LOTRAGA, ACKERMANN HEISS ont été les défenseurs de cette théorie. BYKORSKY ET GOUGHANSKY ont même chiffré à 62% des cas observés la relation entre la maladie et des bains fréquents antérieurs. On peut rappeler aussi que RONECURT aurait découvert le T V sur des fruits et des légumes. Récemment au Japon, l'éminent parasitologue ASAMI nous disait en souriant que certains biologistes trouvaient du T V dans le Pacifique — ce qui avait déjà été avancé par KARNARY en 1937. WEILER en 1938, ne réussissait par aucun procédé à détecter le flagellé dans l'eau de l'établissement balnéaire de Fribourg — WU YUNG n'a pas réussi à le trouver dans le canal de Hambourg.

e) *Les animaux domestiques les mouches*

Si quelques auteurs ont avancé cette hypothèse de contamination elle n'est plus à notre connaissance retenue dans le présent, nous en voyons les raisons. MALINERO avait parlé aussi des mouches. Sans commentaires! Les impossibilités d'implantations expérimentales des *Trichomonas* des animaux domestiques (BAUMER, BILL ET MORGAN en ont dénombré 93 espèces), dans le vagin de la femme éliminent cette hypothèse. La réciproque est vraie et les souches de T V n'ont jamais pu être ensemencées dans le vagin des animaux (sauf chez macacus rhesus, HEGNER ET RATCHIFFE) sans des artifices sur lesquels nous reviendrons.

*La résistance de T vaginalis aux facteurs extérieurs*

Nous n'avons pas voulu aborder la critique des théories cherchant l'origine de la Trichomonasé uro-génitale humaine dans les différentes sources que nous venons d'énumérer sans essayer de situer le comportement possible de *T vaginalis* dans ces différents foyers de contamination. Convenons que pour que le flagellé attende dans l'eau froide, sur un légume, sur un siège de cabinet, sur une éponge de toilette, son occasion de s'implanter dans un vagin, il faut lui accorder des possibilités de résistance suffisantes, allant jusqu'à la faculté de trouver sa longue protection sous la forte membrane d'un kyste, comme cela est connu pour d'autres protozoaires (amibes, Chilomastix, Giardias par exemple).

Nous tirons des importants rapports des parasitologues LAFIERRE, MICHALZIK, BOCCI ET DURANDO SCHMIDT HOTENSDORF KUCERA, présentés au Symposium de Reims, des enseignements édifiants sur ce point.

Le *T. vaginalis* ne vit qu'une heure dans l'eau entre 18 et 29 (contrairement à *T. intestinalis* qui résiste 30 heures dans l'eau à la température du laboratoire [LAFIERRE]) DEPORTER a bien décrit le comportement du parasite dans l'eau, en partant du sérum physiologique en concentrations décroissantes de chlorure de sodium. En 30 minutes, à 4 pour 1000 les parasites sont en état de mort apparente et sans flagelles, ronds et gros à 3 pour 1000 le gonflement augmente, puis au-dessous le trichomonas est transformé en un sac d'eau sans structure reconnaissable.

Des recherches sur l'existence de T V dans les eaux stagnantes, ou dans les rivières ont été publiées par LAVIER (dit KUCERA), WU WILLE pour constater tous leurs résultats négatifs.

La résistance au froid serait très différente entre *T. intestinalis* et *T. vaginalis* le premier survit après 24 h. entre -12 et -18 le second même dans du sérum physiologique est tué en quelques heures à 20° (expériences personnelles)

Le *Trichomonas* en culture est radicalement tué en quelques minutes à 55° en 15 à 20 min. à 50° en quelques heures à 45° Une goutte de sécrétion infestée déposée au soleil à 45° pendant deux minutes ne montre plus que des T V tués (expériences personnelles)

KUCERA rappelle que des essais systématiques n'ont pas été faits à sa connaissance avec des prélèvements de sécrétions ou avec des cultures pour suivre la durée de vie des protozoaires sur du bois, sur des linges sur la peau, sur des instruments. En général, les T V se trouvent dans des conditions très défavorables de pH d'humidité, de température à leur sortie du corps pour que la transmission puisse se concevoir par des objets de toilette, des sacs, des vêtements, des éponges ou des instruments souillés, d'urines ou de sperme infestés. Cependant, d'après KUCERA, la survie dans l'urine est très courte, 3 heures à la température ambiante entre 4 et 20 degrés pour JIROVEC 24 heures à 20° Quand l'urine s'évapore, les étoffes deviennent toxiques la solution d'urée à 10 % tue le flagellé en 30 minutes, à 5% en 60 minutes Dans le sperme, le T V survit 6 heures (KEUTEL). Sur le bois, le contenu vaginal infesté, dilué avec des urines ou du sérum physiologique, ne subsiste que jusqu'au temps de dessèchement, environ 95 minutes, après une heure le nombre des protozoaires a di-

minut de moitié (JIROVEC ET PETER, 1945), après 6 heures on peut en trouver 4% vivants (KESSEL ET THOMSON). WILSON n'a jamais trouvé de trichomonas vivants sur des sièges de cabinets publics.

KESSEL ET THOMSON ont fait des essais en plaçant des prélèvements de pertes chez des femmes très infestées sur des blocs de bois dans des conditions naturelles d'humidité et de température

Après 45 minutes	100% de survie
Après 60 minutes	96% de survie
Après 3 heures	56% de survie
Après 6 heures	4% de survie
Après 7 heures	0% de survie

Le T V ne survit dans une éponge que 90 minutes, sur les essuie mains moins de 1 heure (JIROVEC ET PETER).

On a cependant parlé de formes de résistance par adaptation dans certains milieux, et contre certains facteurs extérieurs cette notion rejoindrait celle constatée indubitablement par les thérapeutes, de résistance accrue contre les médicaments trichomonacides. Il semblerait que cet état corresponde plutôt à des formes de souffrance, de dégénérescence qui se traduisent même par des variations morphologiques. Les colorations perfectionnées, surtout le MAY-GRÜNWARD modifié, ont permis de constater que des corpuscules arrondis, en sautoise, aflagellés et attirant pas souvent l'attention à l'examen direct, étaient bien des *Trichomonas*. C'est une des raisons qui ont rendu jusque là la détection plus difficile dans le tractus urinaire que dans le vagin. KESSEL ET NEUMANN ont bien insisté sur ces formes variées. Il est évident que l'urine ne présente pas pour le flagellé les qualités nutritives de la muqueuse vaginale avec son glycogène et son sérum de transsudation. Il vit au ralenti, s'adapte vraisemblablement en diminuant ses besoins et en faisant varier sa forme, en économisant l'énergie de sa motilité et de son agressivité. Mais sa longévité n'en serait que plus assurée, comme celle chez les hommes, de misérables juifs de ghettos ou de yoghis, sans dépenses physiques, qui fournissent des légions de centaines. Sont-ce là des formes de résistance? On a souvent des difficultés à cultiver ces souches. Ce sont des formes de souffrance.

Ces *Trichomonas* dégénérés, avec leur allure végétative, seraient moins vulnérables, car tapis dans des repaires internes ou externes, ils ne se portent plus au devant des agents trichomonacides. Bocchi explique ainsi des insuccès thérapeutiques « sur des femmes soumises à

*des traitements multiples et de plus incomplets ce qui confirmerait non seulement l'insuffisance de la thérapeutique mais aussi la possibilité d'acquisition d'une certaine résistance aux médicaments » D'autre part « les succès thérapeutiques sur les vaginites présentant un état évident de dystrophie de l'épithélium ce qui ferait penser à un rapport de cause à effet entre les conditions plus ou moins défavorables de l'ambiance vaginale et la présence des formes de résistance » enfin « les résultats bien meilleurs obtenus sur les vaginites de formes aiguës par rapport à ceux obtenus sur les formes subaiguës ou chroniques »*

Nous avons personnellement observé ces passages morphologiques progressifs sous le microscope lorsque on teste la sensibilité du flagellé aux divers Trichomonocides. MAGARA, dans un film admirable, les a démontrées avant la lyse du flagellé par la Trichomycine.

En conclusion on peut admettre

1 que la résistance du T V dans l'eau ne peut pas dépasser quelques heures que la durée de survie dans ce milieu comme dans tous autres diminue avec la température qu'une température de 45 en milieu humide est assez rapidement mortelle que la dessiccation dans le prélèvement vaginal et surtout dans l'urine est suivie assez vite de mort que le soleil ne pardonne pas au flagellé

2 que la plupart des publications concernant la présence de T V dans l'eau froide ont été infirmées

3 que dans certaine ambiance *très peu modifiée* le T V s'adapterait en forme dégénérée lui permettant une assez longue survie. Mais ces formes dites à tort « de résistance » n'ont pas encore fait leurs preuves en dehors de l'organisme humain, dans des études systématiques d'auteurs qualifiés. Il semble que la plupart des spécialistes, comme nous-même, ont bien voulu en admettre la possibilité... pour trouver une explication.

### *Les formes enkystées existent-elles?*

Les documents sérieux sont assez rares et parfois contradictoires. BENSEN SCHMIDT ET KAMNIKER ont prétendu les avoir observés. BENSEN a même décrit les phases de formation de ces kystes les dessins qu'il a présentés ne paraissent pas convaincants. LAPIERRE en a présenté la critique précise et reproche surtout que la preuve par culture n'ait pas été apportée. Il est plus sévère encore quant aux formes décrites par SCHMIDT ET KAMNIKER dont aucun caractère ne répond à la définition d'un kyste.

SCHMIDT HOENSDORF a résumé l'historique des travaux sur cette

question ces derniers ont porté surtout sur d'autres espèces que *T. vaginalis*. Les erreurs ont paru parfois évidentes, aussi bien pour *T. intestinalis* que l'on a confondu avec *Blastocystis orientalis*. L'étude de la littérature sur les kystes de Trichomonades surprend par l'affirmation d'une interprétation unitaire. Un kyste est une forme zoologique de résistance d'êtres inférieurs qui s'abritent sous des enveloppes capitulaires contre la dessiccation et toutes les influences défavorables de l'extérieur, et qui peuvent rester *très longtemps* dans cet état. SCHMITZ pense que beaucoup de travaux sur les kystes de trichomonades de mammifères n'ont pas prouvé de véritables kystes, et surtout à cause de l'absence de cette forte membrane permanente qui doit entourer l'élément seul HOLZ (1951-1953) l'aurait sans doute constatée, mais chez *T. fetus*. L'éminent protistologue HOARE (Londres) nous affirmant récemment, sans réserves qu'il n'a jamais pu observer de vrais kystes chez *T. vaginalis*.

En somme la réalité de *vrais kystes* pour *T. vaginalis* paraît radicalement infirmée. On a avancé alors la possibilité de «pseudo-kystes». BLAND ET COLL. ont publié des figures de «pseudo-kystes» en mentionnant la difficulté d'interprétation. SORREL a décrit «des globules basophiles» avec ou sans membrane ondulante, mais qu'on ne saurait en aucun cas considérer comme des kystes typiques. MICHALKIK ET DROFF à Erlangen ont observé des images de multidivision et ils signalent que ces formations ont été désignées à tort comme des kystes par GOODALL ET GRIMMER. MICHALKIK *suspecte* que certaines de ces formations pseudokystiques pourraient survivre dans des milieux défavorables. Il a constaté que des mitoses multiples sont plus fréquentes quand le milieu s'altère passagèrement, par exemple dans le vagin pendant les menstruations. Une autre image de pseudo-kystes peut être produite quand de nombreux *trichomonas* collent à la surface de cellules épithéliales comme cela se voit fréquemment chez les toxophages.

Nous attendons en fin de compte que des protistologues nous présentent des images de vrais kystes à *T. vaginalis*. Encore la preuve ne sera-t-elle incontestable que si ces kystes ensemencés dans des milieux favorables ont pu se transformer en formes habituelles de *T. vaginalis*.

#### *Critiques de la contamination extra-vaginale*

L'hypothèse de kystes assurant à *T. vaginalis* une survie dans des milieux très défavorables comme cela est prouvé pour d'autres proto-

zoaires ne résiste pas à un examen sérieux. Nous proposons qu'elle ne soit plus retenue même exceptionnellement.

Les études sur la résistance du flagellé à l'agressivité de certains facteurs extérieurs au corps humain, ont montré qu'il est très vulnérable devant le froid, la chaleur le soleil, la dessiccation, l'eau, l'urée. C'est un organisme fragile.

Les animaux domestiques ne peuvent pas le receler — nous le transmettre.

Nous ne pensons pas qu'on puisse retenir encore comme valables certains foyers de contamination, pourtant avancés par un nombre d'auteurs actuels, et assez accrédités.

Nous sommes prêts à éliminer *l'eau partout où on l'accuse d'être la cause possible*

*parce que nous savons comment se comporte T vaginalis dans les expériences sur ce sujet,*

*parce que loin de voir confirmer les découvertes publiées, de plus en plus on apprend que des causes d'erreurs sont faciles, que personne, maintenant que l'on dispose de milieux de cultures très éprouvés, n'a pu, à notre connaissance, ensemer en T vaginalis ces milieux avec de l'eau quelle que soit sa provenance et en isoler des souches testées.*

Peut-on éliminer aussi l'eau de mer dont la concentration en sels conviendrait peut-être mieux au protozoaire. Nous le croyons aussi parce que sa température ne sera que tout à fait exceptionnellement adéquate.

On peut se demander en plus avec quelque bon sens quelle sera la puissance d'infestation d'une étendue considérable d'eau dans laquelle une femme aura baigné au cours d'un bain quelques millions de *T vaginalis*. Il faudrait imaginer un tactisme peu concevable pour que quelques flagellés avec leur vitesse réduite que nous connaissons, puissent être amenés... au bon endroit et à la porte seulement.

Dans les baignoires le volume d'eau sera moins important. Mais justement les couches sociales qui paraissent les plus infestées se servent peu de baignoires. Enfin, le savon que l'on utilise pour les bains de propreté va réduire l'agressivité du *T vaginalis* et même l'occire. La baignoire, nous aimons à la croire, sera souvent lavée, brossée avec des solutions détergentes avant le bain suivant.

Le bidet est plus suspect, mais peu répandu chez des millions de femmes de niveau social peu élevé.

L'irrigation vaginale est souvent chargée d'antiseptiques quelconques.

Nous écartons l'hypothèse ci-dessus de la consultation gynécologique. Toutes les femmes ne s'y sont pas présentées. Elle paraît irrecevable par des médecins.

Nous n'avons plus à revenir sur la contamination possible par des animaux.

Les objets de toilette et les sous-vêtements seraient quelque peu suspects. Nous avons lu cependant les résultats relatés par KROGER, JIROVEC ET PETER, de leurs expériences. Une étude détaillée restreindra le champ à quelques objets possibles dont l'éponge et la serviette. En général, ils auront été rincés, savonnés, je pense qu'il en est toujours ainsi pour les serviettes périodiques. Les sous-vêtements exceptionnellement, je l'espère, utilisés par plusieurs femmes sans blanchissage, ne peuvent nous fournir une explication solide.

Restent les sièges de cabinets qui pourraient être souillés d'urine ou de leucorrhée. Reconnaissons qu'il est peu habituel que la vulve repose sur le bois et si les fesses emportent quelques flagellés au passage, quel parcours leur restera-t-il à faire? Enfin combien de femmes utilisent-elles les sièges de cabinets dans le monde. La solution dite «à la turque» est infiniment plus répandue et la trichomonase est aussi fréquente, parfois plus dans les milieux sociaux où le siège de cabinet est absolument inconnu.

Votre rapporteur va-t-il être amené, après avoir récusé tour à tour tous les foyers de contamination proposés à nier les sources extra-vénériennes de la Trichomonase humaine? Si tenté qu'il soit, il estime que son autorité ne lui permet pas cette audace. Mais il est très sceptique et il a essayé de vous dire pourquoi.

Disons qu'il n'est pas satisfait — qu'il suppose encore des inconnues dans le problème, inconnues qui n'ont même pas été effleurées par personne. Si le mode extra-vénérien existe, il apparaît jusqu'alors comme une conjoncture de probabilités bien nombreuses, trop nombreuses.

Pour terminer cet important exposé, nous précisons que nous n'avons pas examiné la contamination au passage, pendant l'accouchement d'une fillette nouveau-née par sa mère. Elle est peu fréquente (PETER et travaux personnels) mais très logique. Et nous retenons comme mode de transmission vénérien, les attouchements, les jeux homo- ou hétérosexuels en dehors du coït.



### 3 Le mode de contamination vénérien de la Trichomonase humaine

Le 18 janvier 1955 nous avons présenté à Paris, à l'Académie de Médecine, une communication intitulée

*« Note sur la Trichomonase génitale humaine sa fréquence chez l'homme et la femme et le mode de contamination placeraient actuellement cette infection au premier rang des maladies vénériennes »*

Si nous inscrivons comme une épitaphe ce travail personnel, ce n'est pas pour en retirer je ne sais quelle satisfaction d'amour-propre, ce n'est pas non plus pour affirmer une priorité à laquelle nous ne prétendons pas. C'est pour avertir loyalement nos collègues de notre position afin qu'ils ne nous épargnent pas une critique sévère, s'ils pensent que certains de nos arguments sont spéculatifs ou sous le signe d'une idée préconçue. Notre conclusion publiée depuis était la suivante

*« On peut affirmer que la Trichomonase est une maladie vénérienne. Le nombre des malades qu'elle intéresse les femmes d'abord, les hommes moins fréquemment la place actuellement après la régression de la gonococcie au premier rang des maladies vénériennes »*

*« Il paraît opportun d'attirer l'attention du Centre National de la Recherche Scientifique et des Pouvoirs Publics en vue de susciter l'élaboration d'un plan de dépistage de prophylaxie et de traitement pour lutter contre cette infection qui tend à compter comme un fléau social »*

Avec quelques réserves, mais avec une conviction déjà bien établie ALLISON en 1943 écrivait pour la Trichomonase de l'homme qu'on pouvait la considérer comme la 7<sup>e</sup> maladie vénérienne. H BAUZA depuis qu'il publie sur ce sujet n'a fait qu'affirmer de plus en plus cette thèse jusqu'à ce jour. RAKOFF, FREIDL, PEREZ ET BLANCHARD, TRUSSELL, abordaient la question. DUREL constatant la fréquence chez l'homme apportait son renfort autorisé.

C'est à l'occasion de notre enquête en vue du Symposium de Reims que nous avons constaté que les spécialistes les plus éminents de la Trichomonase aboutissaient à cette conception de la contamination habituelle par les contacts sexuels. Tous les travaux recueillis à la date de mai 1957 et publiés dans le volume du Symposium de Reims ne paraissaient pas devoir laisser de doutes. Les cas de contamination extra-sexuelle étaient bien ceux que l'on avait admis jusque là « sans preuves ».

Que faut-il prouver pour affirmer que la Trichomonase est une maladie vénérienne?

1 Que sa fréquence chez l'homme est élevée.

2° Que lorsqu'une femme est infestée il y a beaucoup de chances pour que son partenaire le soit et réciproquement.

3 Pourvoir dans certains cas déceler l'apparition d'une Trichomonase après un coït infestant.

4 Etablir la fréquence de la Trichomonase chez les prostituées.

5 Prouver la rareté de la Trichomonase chez les enfants avant l'éveil de la sexualité, et l'exception chez les vierges.

Avec le secours de Collègues qui ont publié des travaux sur ces différents points, nous allons résumer les réponses à toutes ces questions, dans l'ordre ci-dessus indiqué

### 1 Fréquence de l'infestation masculine

Dans le cadre de ce Symposium, les urologues présents sont déjà très avertis sur la fréquence de l'infestation chez l'homme. C'est H. BAUER qui a rassemblé à Monaco et à Reims la plupart des cas publiés. Cet auteur qualifié écrit « *Tout bien considéré il apparaît qu'elle puisse être aussi fréquente que l'infestation chez la femme* » Mais combien de cas passent inaperçus, tant la symptomatologie est la plupart du temps très fruste, tant aussi la détection est plus délicate à réaliser techniquement.  $\frac{1}{3}$  des cas seraient tout à fait asymptomatiques on ne compterait que  $\frac{1}{3}$  des cas avec un aspect clinique quelque peu bruyant. Ce sont les cas qui nous intéressent en tant qu'urétrites non-gonococciques. DUVAL a signalé à l'Académie de Médecine que sur

100 urétrites 30 sont d'origine gonococcique

10 sont provoquées par *T vaginalis*

COURT, sur 2482 cas d'U.N.G. a décelé le *T vaginalis* dans 68 % des cas.

Selon les procédés utilisés, selon que la recherche porte sur la sécrétion urétrale, sur les urines, sur la sécrétion prostatique, les résultats sont très variables. Ce qui importe le plus, c'est la comparaison entre une statistique concernant les hommes et une statistique concernant les femmes. Dans un tableau dressé par H. BAUER, concernant un ensemble de chiffres présentés par JIROVEC, WHITTINGTON, JAKOWLEWA, FORLINI, VASILLOVA, GOLDBERG, DAVIS ET CIRAND.

on note —

Hommes en série	6,8 %	Femmes en série	6,08 %
Hommes avec U.N.G.	30,2 % en moyenne	Femmes avec leucorrhée	50 %
			en moyenne

SENECA ET IDES au cours d'une enquête récente dans l'armée américaine ont décelé sur 926 hommes indemnes de tous symptômes 16% de Trichomonase - sur 246 hommes atteints d'U.N.G., ils ont découvert dans 37% des cas le flagellé.

La fréquence de la Trichomonase masculine est apparue surtout ces dernières années pour deux raisons. La première, quand on s'est inquiété de plus en plus de la persistance des urétrites alors que le gonocoque était pratiquement effacé de nos préoccupations, en somme quand on a poussé comme ce jour à Montréal l'étude des U.N.G. La deuxième, lorsque des auteurs tels que KEUTEL, A. PERJIL, BEDOTA, JIRA, WHITTINGTON KOSTIC, H. BAUER et bien d'autres que nous nous excusons de ne pas nommer, dans le cadre limité de ce travail, ont soupçonné la contamination vénérienne, ont examiné les partenaires des femmes infestées.

*C'est un fait acquis et nous ne pouvons pas être contredit ici sur ce point la Trichomonase masculine se présente avec une fréquence comparable à celle de la femme*

Il est important d'autre part de noter que la fréquence chez l'homme est liée à l'âge de l'activité sexuelle, comme chez la femme.

Les travaux suivants indiquent

	Année	Jusqu'à 15	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	
W (Allemagne)	1958	0	hommes adultes 21%						
TRICHLAROV	1956	0	6,2	21	32,7	28,6	32,4	36,4	

H. BAUER, 1954 (Monaco)

Sur 125 cas de Trichomonase masculine

Age	Nombre de cas	%
11-20	5	4
21-30	43	34,4
31-40	45	36
41-50	19	15,2
51-60	11	8,8
61-70	1	0,8
71-80	1	0,8

Il résulte aussi des travaux de H. BAUER que la symptomatologie flagrante serait surtout réservée aux sujets les plus jeunes, surtout

entre 20 et 40 ans, ce sont ensuite les cas désignés par l'auteur sous le terme «pseudo-latents» qui augmenteraient.

JIRÁ (1958)

Age	Nombre de cas	%
15-20	2	1,1
21-25	84	48,0
26-30	46	26,3
31-35	20	11,4
36-40	11	6,3
41-45	6	3,4
46-50	4	2,3
51-60	1	0,6

D'après BORDO la fréquence maxima se situe entre 31 et 40 ans.

Une question reste à solutionner, tant pour la femme du reste, que pour l'homme, c'est la durée de l'infestation quand une thérapeutique active n'intervient pas. Peut-être un grand nombre d'hommes ont-ils subi une contamination avant même leur mariage, sont passés par les stades cliniques de primo-infection décrits par les auteurs tchèques JIROVEC, JIRÁ, PETER, KUCERA, pour rester pendant de longues années des «latents» après avoir évolué dans les trois stades de l'évolution chronique. Ils pourraient être dans ce cas des porteurs de germes contaminants pendant leur vie entière. C'est là l'opinion de BEDOTA. Pourtant on affirme très souvent que l'infestation disparaît spontanément chez l'homme et nous avons même partagé cet avis dans notre ouvrage de 1951. Si BEDOTA a raison, la théorie de la transmission vénérienne se trouverait très appuyée, car le fait pour un homme célibataire d'avoir été contaminé bien longtemps avant son mariage expliquerait que sans rapports extra-conjugaux, il puisse infecter son épouse. Mais s'inscrivent contre cette opinion les résultats d'inoculations expérimentales. Quelles que soient les divergences entre LANCELEY et H. BAUER (Monaco) elles ne constatent qu'une durée inférieure à 4 mois.

Nous avouons que notre opinion personnelle est imprécise sur ce point. Nous avons avancé aussi que l'homme, en dehors de toute infestation vraie peut agir comme un simple vecteur d'une femme contaminée à une femme saine. Sa verge, son sac préputial, à la température et à l'humidité quasi constantes doivent pouvoir autoriser une longue survie au flagellé, plus logiquement qu'un siège de cabinet ou un sous-vêtement.

Il paraît indispensable que des recherches soient entreprises, et nous nous permettons d'en indiquer un schéma de protocole

a) Détecter dans des prisons des asiles d'aliénés où des hommes sont internés depuis longtemps sans possibilités de coïts les porteurs de *Trichomonas* et publier leur temps d'abstinence forcée

b) Étudier le temps de survie du *Trichomonas* dans le sillon balano-préputial soit après son rapport avec une femme infestée soit après dépôt de cultures pures ou impures

## 2. L'infestation des partenaires

Nous rappelons quelques travaux récents qui démontrent que depuis qu'on la recherche, on la trouve

*Travail de BEDOYA RIOS ET RICO.*

Ont recherché le flagellé chez 52 hommes dont la partenaire l'abritait dans leur vagin. Ils n'ont accepté le résultat négatif qu'après

- examen de la sécrétion prélevée dans la fosse naviculaire après expression, plusieurs heures après une miction

- examen du liquide prostatique et des vésicules séminales par pression par le rectum

- examen du sperme

- prélèvement dans le sac préputial.

En employant comme technique sur chaque prélèvement

- examens répétés à l'état frais

- colorations

- cultures.

Ils ont découvert le *T. vaginalis* dans 40 cas (75,5%)

Le temps écoulé depuis le dernier coït variait de quelques jours à plusieurs mois (5 mois au maximum). Dans les cas négatifs le temps écoulé n'avait jamais dépassé 20 jours. Dans trois des cas le dernier coït extra-conjugal eut lieu 3 ans avant le mariage à noter que les hommes ont abrité pendant ce délai l'infestation transmise ensuite à leur épouse, preuve de la durée possible de trois ans de leur potentiel de contamination. En conclusion, BEDOYA affirme que, tôt ou tard, quand l'un des partenaires est infesté, l'autre le devient.

*Travail de KEUTEL (Reims), et KEUTEL ET NEUMANN.*

Les auteurs ont contrôlé 172 personnes, c'est-à-dire 86 couples. Après avoir détecté le *T. vaginalis* chez un grand nombre d'hommes, dits porteurs *sains* qui n'avaient pas attiré l'attention du médecin, ils affirment que lorsque l'un des partenaires est infesté, l'autre l'est pratiquement toujours. KEUTEL ET NEUMANN ont bien décrit les

formes de souffrance du tractus génito-urinaire masculin ils ne comptaient comme nettement positives que les formes flagellées après coloration au MAY GRÜNWARD modifié, les autres étant qualifiées douteuses. S'ils admettent ces formes modifiées que les travaux ultérieurs comme nous l'avons vu plus haut ont bien confirmées, les résultats sont résumés dans deux tableaux très détaillés auxquels nous renvoyons nos lecteurs et qui peuvent se résumer comme suit

a) Cas de Trichomonase du Service de Gynécologie dont les maris sont contrôlés en Urologie

	maris nettement positifs	maris douteux	total
44 femmes positives	38,6%	59 1%	97 7%

b) Cas de Trichomonase du Service d'Urologie, dont les femmes sont contrôlées en Gynécologie:

	Femmes nettement positives	Femmes douteusement positives	total
42 maris positifs	47 7%	38%	86,5%

Cette publication est d'une précision absolue et la rigueur de la technique est indiscutable.

*Rapport de Karel KUCERA (Symposium Belms).*

Coexistence de T V chez des partenaires sexuels

Auteur	Année	Pays	Nombre examinié	% de coexistence
) Hommes en rapport avec des femmes atteintes du T V				
WALTHER	1953	Allemagne	100	25
KUTTEL ET NEIDMANN	1955	Allemagne	86	97
WHITTINGTON	1951	Angleterre	26	25
SOREL	1952	France	7	100
COUTTE ET COLL.	1955	Chili	-	40
NASEARO ET PASCARELLA	1953	Italie	100	7
SHODA	1955	Japon	30	20
KORLOWSKI	1954	Pologne	100	25
KUCERA	1950	Tchécoslovaquie	4	100
JIRA	1956	Tchécoslovaquie	31	32,2
STEIN ET COPE	1933	U.S.A.	3	33
ADAIR ET HEMMELTINE	1936	U.S.A.	7	42
DRUMMOND	1936	U.S.A.	5	80
F. TITRON	1937	U.S.A.	25	24
KARMAY	1938	U.S.A.	38	100
			150	25
HILLMAN	1951	U.S.A.	20	100
GUTTMACHER ET PERL	1953	U.S.A.	65	46
KOWIC	1954	Yougoslavie	48	34
SANTOS ET ZAGURY	cité BAUER 1943	Brésil	21	52
b) Femmes en rapport avec hommes souffrant du TR.				
KORLOWSKI	1951	Pologne	5	100
KORLOWSKI	1954	Pologne	33	100
JIRA	1956	Tchécoslovaquie	28	89,3

*Travail de Gisella PEARL et coll.*

Dans un premier protocole, les femmes reconnues positives furent priées d'apporter de l'urine aussi fraîche que possible de leurs maris. L'urine était immédiatement centrifugée et le sédiment était examiné à l'état frais, puis cultivé. Sur 36 examens, un seul fut positif (2,7%). Dans un deuxième protocole les femmes furent priées d'apporter rapidement du sperme obtenu par masturbation. L'examen à l'état frais étant difficile au milieu des spermatozoïdes, les cultures furent d'emblée pratiquées avec le sperme de 48 maris = donnèrent 28 résultats positifs, soit un pourcentage de 58%.

Ce travail illustre les différences considérables que l'on peut constater selon la technique employée.

H. BAUMB, pour le Symposium de Reims, a recueilli une statistique issue de nombreux auteurs et de ses recherches personnelles. Le nombre d'hommes examinés, dont les femmes étaient positives, a été 1196 parmi lesquels 263 ont été reconnus comme nettement infectés, soit 21,9%. Ce pourcentage est voisin de celui indiqué plus haut par WU. Mais l'auteur écrit « on constate sans doute avec les progrès de la technique que lorsque les femmes sont infectées le nombre des partenaires atteints est de plus en plus croissant. En se rappelant les considérations relatives aux difficultés de diagnostic chez l'homme et la durée de l'infestation chez lui on peut accorder un certain crédit à l'affirmation selon laquelle il y aurait en jusqu'à présent trop peu de recherches exactes réalisées en particulier par la culture chez les hommes dont les partenaires étaient positives ».

Alex PEARU (Symposium de Reims) a trouvé chez les partenaires des femmes infectées 48% de cas positifs, ainsi répartis

avec prépuce	2%
trèts anélicur	8%
trèts positif	16%
prostat	22%

JURA (Reims) examine les partenaires des hommes atteints d'artérites à *Trichomonas*. La fréquence de l'infestation chez ces dernières est voisine de 100%. Il trouve une fréquence inférieure en examinant les hommes cohabitant avec des femmes atteintes de vaginites à *T. vaginalis* : sur 31 hommes examinés 10 seulement étaient positifs (32%).

Tous les travaux que nous venons de rappeler suffisent à démontrer l'infestation simultanée très fréquente des deux partenaires. Les chiffres déjà bien éloquentes montent chaque année. La rigueur des techniques employées est bien la cause de cette augmentation. Tout

qu'on n'a pas recherché avec la patience de BEDOYA dans divers prélèvements, dans l'urètre, dans le sac préputial, dans la sécrétion prostaticque, dans le sperme, par les trois techniques état frais, colorations, cultures, le flagellé chez l'homme on ne peut affirmer qu'il est négatif. Tant qu'on n'a pas recherché par ces mêmes techniques chez la femme: dans le vagin, dans l'urètre, dans le sédiment urinaire, dans les glandes de Skène, on risque d'écarter des cas positifs. Bien sûr pour la routine, une telle rigueur paraît d'application difficile et nous aurons toujours un risque à courir au sujet de la récurrence. Pour l'argumentation que nous assemblons ici, elle est indispensable.

On s'aperçoit alors que nos résultats positifs sont croissants. Dans une communication inscrite dans le cadre de ce Symposium mon collaborateur, P. BERTRAND vous apportera les chiffres qu'il a obtenus à Reims et qui tendent à persuader votre Rapporteur comme BEDOYA, que lorsque le commerce sexuel a été suffisamment long entre deux partenaires, dont l'un est infesté, l'autre le devient presque fatalement.

### 3 *L. infestation chez les prostituées*

Travail d'Ottolenghi PARET (Symposium Reims).

Etude sur 120 prostituées de maisons closes pendant les visites du médecin de contrôle. Prélèvements effectués dans le cul-de-sac postérieur les glandes de Skène, le col. Seule technique utilisée l'examen à l'état frais.

14 femmes étaient positives, soit 11,66%

dont 6 cas seulement dans le vagin

4 cas dans les glandes de Skène seulement

3 cas dans les glandes et le vagin

1 cas dans l'urètre seulement.

L'auteur constate que dans 9 cas seulement le parasite était dans le vagin.

O PARET rappelle alors que les auteurs qui ont étudié cette question sont en désaccord et il en cherche les raisons. Il reconnaît que son propre pourcentage est faible, mais il retient que le fait d'avoir trouvé dans 14 cas le flagellé neuf fois dans le vagin et cinq fois sans participation du vagin est paradoxal. Cela peut confirmer une hypothèse déjà citée par d'autres auteurs: les irrigations vaginales avec ou sans savon avec parfois des antiseptiques sont répétées un grand nombre de fois par jour par ces femmes et épargnent ces dernières dans l'urètre et les glandes de Skène.



Travail de Mario CARDIA (Symposium Reims).

L'auteur a publié aussi ses résultats à la Conférence Internationale sur les maladies vénériennes et les Tréponématoses à Washington en 1956

Sur 267 prostituées au Dispensaire d'Hygiène Sociale de Porto il a découvert en 1955 127 cas de trichomonase, soit 47,6%.

Travail de BEDOYA (Symposium Reims, etc.).

Lors de premiers essais l'auteur avait examiné 228 prostituées et, à sa grande surprise n'avait décelé que 25% de cas positifs.

Attribuant ce pourcentage relativement faible au fait que ces femmes, avant la visite officielle procédaient au « nettoyage » de leur vagin, il résolut de revoir les cas négatifs en ajoutant un prélèvement urétral. Malheureusement, ce fut le moment où en Espagne les contrôles officiels furent supprimés dans la nouvelle réglementation de la prostitution. Disposant de trois jours BEDOYA ne put renouveler ses essais que sur 30 prostituées et sur des femmes indociles quant au prélèvement urétral, effectué seulement quand le vagin était négatif

Sur les 30 femmes ainsi examinées

9 étaient vagin ++

13 étaient urètre +++

soit un pourcentage total de 73,3%.

PERIN LIEBMAN ET SENGHOR ont testé 150 prostituées au cours des années 1949-50 48 étaient positives soit un pourcentage de 32% par l'examen à l'état frais à l'ultra microscope - cette publication est douteuse, car les auteurs parlent de trois flagelles et disent avoir vu nettement les kystes (sic) par la coloration à l'hématoxyline.

Travail de P. DUREL ET Vera ROTRON (Symp. Reims).

Chez les prostituées examinées à l'Institut Fournier les auteurs ont trouvé la répartition suivante chez 100 femmes infestées

dans l'urètre et le vagin 68%

dans l'urètre seul 8%

dans le vagin seul 24%

le taux de l'atteinte urétrale est donc 76%.

Ce résultat confirme la nécessité d'explorer l'urètre.

Travail de SIBOULET

Pendant longtemps, écrit l'auteur on a pensé que le T V était l'hôte de la seule femme honnête et qu'il était pratiquement inconnu chez la prostituée, habituée à une soigneuse hygiène locale et aux

injections anticonceptionnelles. En réalité, la recherche systématique non seulement au niveau du vagin, mais aussi dans l'urètre et les glandes de Skène précise la fréquence de l'infestation à T V quelles que soient les saisons. SIMOULET a interrogé 114 de ses malades pour rechercher les modes probables de leur infestation et les résume ainsi

Rapports conjugaux	Rapports extra-conjugaux	Homosexualité	Non-pénétres
31	64	11	8

Il prétend qu'un élément contribue à expliquer l'augmentation de fréquence, c'est la facilité pour l'individu en âge d'activité sexuelle de trouver une ou un partenaire. La multiplicité des rapports — notamment dans le milieu étudiant — avec des partenaires différents augmente considérablement les chances de contamination. Une prostitution nouvelle concurrence donc la prostitution classique.

Dans la récente publication que nous avons déjà analysée, de Lee Buxton et coll., les auteurs ont examiné un groupe de prisonnières, vraisemblablement des prostituées, et ont trouvé 70 % d'infestation. Ces femmes à notre avis étaient infestées, et comme elles n'avaient plus de raisons, ni autant de facilités pour pratiquer des ablutions intimes, Buxton et coll. ont relevé les infestations vaginales jusqu'à ce pourcentage élevé. Encore faut-il noter qu'ils n'ont pas examiné les voies urinaires.

#### Travail de Mlle PESTRAE.

Dans un travail très documenté et riche en apports personnels, l'auteur écrit

*a) Il est un point important et riche de deductions pathologiques et thérapeutiques sur lequel nous voudrions maintenant insister. Il s'agit des conditions locales liées à l'hygiène génitale*

*Toutes nos malades appartenaient à une classe sociale et à des groupements ethniques ou nous ne pensons pas que les pratiques élémentaires d'hygiène aient été respectées. En tout cas si ces pratiques existaient elles étaient insuffisantes. Nous en avons croyons-nous une preuve par la comparaison qu'il nous a été donné de faire entre la fréquence du Trichomonas vaginalis chez les femmes examinées à la consultation de gynécologie et chez les prostituées contrôlées par le Centre municipal de salubrité. Sur près de 150 de ces dernières nous n'avons retrouvé que deux cas de parasitose. Encore s'agissait-il de « clandestines » amenées au centre par la police. Chez toutes les autres « filles de maison » nos recherches ont été absolument négatives mais encore nous avons eu la surprise de constater l'état paradoxalement sain de la muqueuse vaginale*

*Les parois étaient lisses propres sèches. Il semblait que les tissus aient perdu le caractère particulier d'une muqueuse.*

Nous savons certes que toutes ces femmes procédaient avant l'examen hebdomadaire à des ablutions minutieuses avec des produits divers astringents souvent. Mais il est certain que chez ces femmes la fréquence insistée des lavages, des injections et de l'emploi de produits antiseptiques locaux joua un rôle important dans cette sorte de résistance à une parasitose commune chez toutes les autres. Il semble que les recherches chez les prostituées n'aient pas été fréquentes. HISSLING paraît confirmer notre opinion. Nous avons aussi retrouvé au travail de GREENBLATT dont les conclusions portant sur un nombre de femmes sensiblement égal au nôtre étaient pourtant diamétralement opposées à notre conclusion. Encore faut-il noter que cet auteur anglo-saxon effectua ses recherches dans un pays où la prostitution n'est ni tolérée ni soumise à une réglementation sanitaire telle qu'elle existe en Afrique du Nord. Dans le même ordre d'idées nous relevons les chiffres très précis fournis par WESSLES en 1943 et qui montrent que les femmes qui pratiquent habituellement des injections de liquides anticonceptionnels sont très rarement infectées par le *Trichomonas*.

b) Il est enfin d'autres conditions essentielles à l'infection par le flagellé à la persistance de la parasitose ou à sa résistance aux thérapeutiques. celles-ci sont plus précisément liées au mode de contagion. Nous les exposerons ultérieurement dans la mesure où elles expliquent la difficulté du traitement.

Mlle PESTRAE n'a pas examiné malheureusement le tractus urinaire de ses femmes — mais en 1953 déjà, alors que la contamination par le mode vénérien était peu connue, elle pensait que ses résultats chez les prostituées étaient paradoxaux.

Nous ne pouvons pas dans le cadre limité de ce rapport analyser d'autres travaux.

CANDIANI a trouvé 32% des prostituées positives.

SAMPAIO e CHAVES 39,5%, BRINDI 90%.

Nous reproduirons pour terminer le tableau présenté par LUCERA au Symposium de Reims.

Nous pensons que la statistique portant le titre « Femmes socialement misérables » a trait à des malheureuses sans défense, subissant des rapports sexuels nombreux et variés, en somme dans les conditions des prostituées. Il est très flagrant que dans les pourcentages les moins élevés de ce tableau se situent les prostituées réglementées, vraisemblablement pour les raisons avancées par Mlle PESTRAE.

## Sur l'exposition particulière à la transmission sexuelle

Autres	Année	Pays	Catégorie	Nombre cas	%
a) Prostituées réglementées					
BEUTER	1940	Allemagne		—	33
MANDOUX ET PEYRE	1933	France		150	1,3
CARDANI	1933	Italie		150	32
SAMPARO ET CHAVES	1905	Portugal		235	39,5
b) Prostituées sans réglementation					
BLEDICE	1917-18	Albanie		—	60-90
GREENGLATT	1942	U.S.A. (Georgia)		378 127	51 66
UENO, HONOTA, JIJIMA AMADA (ché RAUER)	1954	Japon		963	46,3
DOS SANTOS ET ZAGURY (ché CHAPMAN 1951)	1943	Bahia	Prostituées		54,8
FEIER	1945	Tchécoslovaquie	Filles publiques non contrôlées	93	51,5
KUCERA	1950	Tchécoslovaquie	Tisnévices vagab.	25	80
c) Femmes de vénéréologie (consultation spéciale)					
LITTON ET LITTON	1939	U.S.A.		134	73,4
KUTUPON-BERAIEN ET McDONALD	1942	Canada		70	58
ROBINSON-SMITH	1949	Finlande		296	50,6
KORLOWSKI	1951	Pologne			56
d) Médecins divers					
MAKARA ET RECHOWITZ	1938	Hongrie	Services de ré- servation, domesti- ques, courtières, marqueurs de Be- dapest	117	59
e) Femmes socialement misérables					
CROWN	1933	U.S.A.		100	50
BURTON ET SWELAMSKI	1937	U.S.A.		106	48,1
ANDREWS	1938	U.S.A.		—	50
KARMARK	1940	U.S.A.			46,3
CORREY, Mc HARRY ET CLARK	1941	U.S.A.		1883	47,7
PRO	1953	U.S.A.		500	43,6
LAMILLON, KANON ET PEYRE	1954	Congo belge	Africaines de Lé- opolville Idem gravides Africaines de Ipa Kasaï Africaines de Kasanda Idem gravides	1340	37,7 46,3 31,3 44 54

En conclusion, il apparaît que l'infestation chez les prostituées est très fréquente, que cette fréquence augmente depuis que les techniques sont plus rigoureuses, que si l'on ajoute la recherche systématique dans les voies urinaires, on est enclin à suivre BEDOYA qui estime que toutes les prostituées non traitées recèlent le parasite.

Si l'on admet qu'une prostituée contamine plusieurs hommes par jour que ces derniers peuvent ensuite contaminer plusieurs femmes pendant les années qui suivent, l'expansion de la Trichomonase dans le monde trouverait ici son mode le plus habituel.

#### 4. *Précisions sur le coït de contamination*

Si nous arrivons à déterminer que l'infestation est manifeste chez un partenaire jusque là indemne, après un certain délai d'incubation suivant un coït par un partenaire infesté, nous apporterons je pense un argument de poids en faveur de la théorie qui affirme que la Trichomonase est une maladie vénérienne. Convenons que ce flagrant délit est d'une constatation particulièrement difficile et qui nécessite pour le biologiste un concours de circonstances exceptionnelles.

Dans un premier temps, il est logique d'exploiter les enseignements des inoculations expérimentales.

Dans les expériences de LANCELEY ET McENTEGART c'est après un délai de 6 à 9 jours que les hommes inoculés avec des cultures pures ont été positifs, dans les urines et dans le liquide prostatique.

POTENTER ET KOULAKOVA nous rappellent que RODICURT a injecté à une femme saine une culture pure de T V et a observé l'apparition d'abondantes sécrétions au 4<sup>e</sup> jour et une colpïte nette le 11<sup>e</sup> jour — que TRUSSELL ET PLASS ont pu noter l'apparition du processus inflammatoire 4-6-7 jours après avoir inoculé une culture pure dans le vagin de femmes enceintes. Ils considèrent que la période d'incubation est de 4 à 7 jours.

En dehors de l'expérimentation, la documentation concernant l'incubation est peu abondante en raison des difficultés signalées. JIRA fixe le délai qui sépare le coït infestant de l'apparition du stade aigu de primo-infection chez l'homme à environ une semaine — les prodromes qui précèdent l'écoulement durent deux ou trois jours avec des sensations de démangeaison et de cuisson dans l'urètre. Mais dans les cas que les auteurs tchèques désignent sous le terme primo-infection sous chronique, la Trichomonase commence lentement et n'a pas une incubation limitée. La durée d'incubation chez l'homme a été déterminée dans 57 cas selon le tableau suivant

Incubation	Nombre de cas	%
1 à 5 jours	11	19,3
6 à 10 jours	23	40,4
11 à 15 jours	11	19,3
1 à 3 mois	5	8,8
3 à 6 mois	1	1,7
Total	57	100,00

Il s'agit donc là d'un document d'une valeur considérable dont on peut tirer les conséquences.

Enfin selon la conception dynamique de PEREZ JIROVEC chez la femme, le stade I de début suivrait aussi de quelques jours aussi le coït contaminant.

KING ET MASCALL ont établi que l'infestation ne survenait que 3 à 10 jours après le rapport sexuel.

En conclusion la preuve est faite que l'infestation peut être transmise par un coït et qu'elle apparaît après un temps d'incubation d'environ 5 à 15 jours qui correspond par ailleurs au résultat donné par les inoculations expérimentales.

Il serait utile cependant que la question fut sanctionnée par un travail décisif en ce qui concerne le délai d'incubation chez la femme, lequel reste plus imprécis que celui de l'homme. Les conditions du milieu sont beaucoup plus variables dans le vagin que dans le tractus urinaire, et l'on sait dans l'étude de la pathogénie que certaines femmes paraissent assez peu réceptives, dans certains cas pas du tout. Un protocole qui pourrait convenir serait le suivant:

*A l'occasion de l'examens pré-nuptial rechercher le Trichomonas chez la fiancée — vérifier que la fiancée est indemne — et surveiller de temps à autre l'infestation possible de la nouvelle épouse*

Cette expérience que nous proposons au Symposium de Montréal apporterait en outre des indications précieuses sur les facteurs féminins de résistance à la Trichomonase.

### 5 La Trichomonase des enfants et des vierges

Il importe d'analyser les documents qui se rapportent à cette question, car nous en convenons, c'est ici que siège la principale argumentation de ceux qui minimisent le fait de la contamination habituelle par le mode vénérien.

Au reste, dans sa première série d'observations, PETER a examiné 14 mères de fillettes infestées, 5 seulement étaient positives, et en plus n'avaient pas de leucorrhée parmi elles se situent celles des deux nourrissons parmi les 9 mères qui étaient négatives 6 avaient des filles de 14 à 19 ans. La contamination dans le milieu familial — la plus logique — est à éliminer. Pas de *Trichomonas* dans la maison. Que reste-t-il pour ces 6 filles comme étiologie extra sexuelle? On a vu par ailleurs ce qu'il faut penser des bains de rivière ou des baignoires publiques.

*En résumé* ce travail de PETER, JIROVEC et ses collaborateurs, infirme la notion encore trop classique, qui déclare que l'infestation n'est pas exceptionnelle chez l'enfant. Nous avons eu l'occasion de constater que le service de Gynécologie infantile de Prague travaille en liaison totale avec l'Institut de Parasitologie de l'Université où les recherches sont dirigées par des savants comme JIROVEC et KUCERA c'est à dire le crédit assez rarement aussi absolu qu'on doit accorder à ces statistiques.

Si l'on soutient comme PETER que pendant la période de carence hormonale complète, la fillette ne peut pas abriter le flagellé et qui élimine tout mode de contamination possible, vénérien ou autre, le pourcentage à partir de la prépuberté reste chez les fillettes de PETER encore extrêmement faible.

*Si l'on n'admet pas comme PETER (et nous même) que la carence totale en œstrogènes s'oppose à l'infestation chez la fillette comme chez la femme, il faut alors affirmer (les occasions d'infestation extra vénériennes étant les mêmes de 1 an à 10 ans que chez les adultes) que la fillette de 1 an à 10 ans resterait indemne parce qu'elle sans approche sexuelle. C'est affirmer la seule possibilité de la contamination par le mode vénérien. Tel est le dilemme.*

En ce qui concerne la Trichomonose des adultes vierges, PETER a été l'un des premiers à en signaler la possibilité, mais avec une fréquence très faible. Cet argument, écrit il, « infirme en rien la théorie du mode vénérien de contamination. Il a observé « que de nombreuses vierges infestées par le T V se soustraient par leurs mensonges et leurs dissimulations au jugement épistémologique des médecins » Il a recueilli des confidences, comme la plupart des gynécologues, sur les « jeux sexuels cachés » Il a pu « rencontrer les T V sur la peau sur une grande largeur autour des parties génitales sur le pubis dans les plis génitales féminines sur les parties intimes des cuisses. Il ne faut pas oublier non plus, écrit PETER, les pratiques homo-sexuelles.

### Travaux de divers auteurs

Des cas de Trichomonases néo-natales, par contamination « *in passage* » ont été publiés par TRAUSSELL et coll., OLIVERET McMEIL. BEDOYA a obtenu les confessions de cinq femmes non déflorées quant à leurs relations sexuelles incomplètes et « *il commence à douter très sérieusement de la réelle virginité des célibataires qui présentent des T V* ».

LEE BUXTON sur 147 vierges de 20 à 22 ans dans son groupe d'un Collège, n'a pas découvert un seul cas de Trichomonase.

SIBOULET écrit que dans plus de 80 % des cas de vierges infestées l'interrogatoire précisait qu'elles aient eu l'expérience du coït *ante portas*.

KATSUMURA a publié un cas de Trichomonase chez un garçon de 3 ans avec balanite et urétrite. KEUTEL signale que STRAIN ASAVSKIY COURTS en ont trouvé chez de jeunes garçons. SIBOULET (Symposium Reims) rapporte un cas chez un enfant de 9 ans. Mais ces observations constateraient que l'infestation chez les petits garçons est encore plus rarissime que chez les petites filles.

Parmi les arguments encore employés on prétend, *mais nous ne disposons d'aucune documentation sur ce point* que l'on aurait décelé des cas de Trichomonase chez des religieuses. Si le fait est confirmé, il conviendrait de savoir à quel âge a eu lieu l'entrée dans les ordres. Notre connaissance sur la durée de la trichomonase féminine non traitée est encore plus imprécise que chez l'homme. Nous sommes personnellement persuadé qu'elle est extrêmement longue et qu'elle peut durer toute la vie. Nous avons soigné le mois dernier une bonne vieille âgée de 78 ans dont le mari est décédé il y a 48 ans. Cette brave femme très disgraciée physiquement, d'une moralité hors de tous soupçons n'a jamais approché d'autre homme que son époux. Or elle présente depuis de longues années une leucorrhée sanguinolente avec une forme de Trichomonase pseudo-cancéreuse où les flagellés fourmillent. Selon toute vraisemblance elle est parasitée depuis près d'un demi-siècle, et si elle était entrée dans les ordres à 30 ans, il n'en serait pas autrement. C'est la même remarque que l'on peut faire à BUXTON quand il pense que les groupes de prisonnières ou d'aliénées qu'il a examinées ont trouvé la source de leur contamination pendant leur abstinence forcée.

### Résumé

Nous pensons avoir présenté une documentation suffisante pour affirmer les points suivants



1 Les sources de contamination extra-sexuelles n'ont pas fait leurs preuves biologiques — une analyse logique les rend tout à fait improbables.

2° La Trichomonose masculine est, à la lumière des investigations récentes et des techniques rigoureuses, aussi fréquente que la Trichomonose féminine.

3° Les partenaires d'un couple sont également infectés dans la grande majorité des cas.

4° Les prostituées, lorsqu'on examine à la fois leur tractus urinaire et leur tractus génital, sont en grande majorité parasitées par le T V.

5 Le temps d'incubation chez l'homme après un coït infectant a pu être déterminé.

6° Les petits enfants, garçons et filles, sont indemnes, quand ils n'ont pas été souillés par l'approche sexuelle.

7° La rare Trichomonose des adultes vierges peut souvent s'expliquer par des pratiques homosexuelles ou des manœuvres « sans portes ».

Nous soumettons au Symposium de Montréal ces conclusions à la critique.

Lors du Symposium de Reims elles n'ont pas entraîné l'adhésion sans réserves. Il nous est apparu qu'un certain nombre de nos collègues craignaient les conséquences d'une proclamation à caractère officiel, qui appellerait la Trichomonose une maladie vénérienne. Cette prudence se devine dans le texte présenté par la Commission chargée de conclure. Ce texte est le suivant:

*« Les membres du Symposium sur les infections à Trichomonas considèrent*

1° *Que cette parasitose est dans la majorité de nos cas transmise par contact sexuel.*

2° *Que du point de vue de la santé publique le mode de contamination doit être bien mis en valeur et que des moyens financiers doivent être prévus pour des recherches sur ce sujet comme pour toutes les autres maladies contagieuses.*

3° *Que pour mieux se attendre de nouvelles prévisions sur le retentissement pathologique plus ou moins sérieux, il est préférable de se procurer que des mesures officielles qui ne pourraient inquiéter le public.*

4° *Que dans la recherche des partenaires on doit éviter d'utiliser la dénomination péjorative de maladie vénérienne.*

*Les membres du Symposium considèrent l'importance sociale de la Trichomonose et la nécessité de rechercher et de traiter au même temps les partenaires pourvus que il est utile d'étudier cette infection en tant que maladie vénérienne. Ils souhaitent le développement de centres de recherche et de traitement dans toutes les disciplines intéressées par la Trichomonose et la création avec les auspices d'un organisme sanitaire international d'un centre d'information pour la lutte contre cette parasitose.*

Nous souhaitons, nous, que les membres du Symposium de Montréal marquent un progrès de plus, en décidant de démasquer officiellement la plus fréquente des maladies vénériennes de l'actualité. Il n'est plus temps de mener une politique de l'ostracisme, en face d'un fléau qui, sans semer la terreur comme l'ont fait la gonococcie et la syphilis, a des incidences sur l'harmonie conjugale, sur le psychisme féminin et sur nos finances publiques par l'abus de thérapeutiques inopérantes quand le diagnostic n'est pas connu.

### Summary

The author reviews the various stages in the development of our knowledge and of the study of human trichomonosis.

(1) The spoken and written word of the pioneers who had asserted the pathogenic role of T vaginalis was not heeded as would have been desirable.

(2) The important publications of FERRÉ and BLANCHARD (1944), RAU and OSWELL (1947), HARTMAN (1950), CHA-PAR and CHATELIER (1951), CANDIANI (1953) spread the concept in many countries.

Recession of gonococcal infection and pure culture techniques definitely demonstrated the pathogenicity of the flagellate.

(3) Symposia are convened, giving rise to discussion and exposition of the problems

In 1934 at Monaco;

In 1953, at New York University College of Medicine;

In 1957 at Rome.

From then on publications become quite numerous, investigators the world over endeavoring to solve the enigmas of urogenital trichomonad infection in males and females.

In 1959 the Montreal Symposium.

The author then defines present-day epidemiological concepts, criticises the protocols of many of the statistics and adds that the Symposium suggest to investigators that they accept standardization of signs leading to the detection of *T. vaginalis*, of which he outlines the main features. He would also like to see the authors describe in their publications the methods of detection used.

In the second part the author deals with the major factors of contamination.

He definitely rejects any possibility of auto-infection of gastrointestinal origin after having presented all the arguments which militate against this theory: difference in the incidence, experimental inoculation, specificity of human trichomonads.

The possibilities of extraneous contamination are analysed with skepticism which, the author admits, increases with his experience.

Finally the greater part of the report is devoted to the demonstration of the practically exclusively venereal mode of contamination. All arguments lead to the concept that human, like bovine, trichomonosis is venereal disease. It therefore behoves the Montreal Symposium to make representations to the public authorities so that the logical conclusions be drawn and measures against the disease be officially adopted in all countries.

### *Zusammenfassung*

Die sexuellen Ansteckungsquellen sind biologisch nicht gesichert.

Das männliche Trichomonos ist nach den letzten Untersuchungen ebenso häufig wie die weibliche. Beide Partner werden in der Mehrzahl gleichmäßig befallen.

Die Proctodermarten weisen meistens Trichomonos im Urogenitaltrakt auf.

Die Infektionszeit nach einer Coitus-actio konnte beim Mann bestimmt werden.

Kleine Kinder (Mädchen wie Knaben) sind frei von Trichomonos, falls sie nicht durch sexuelle Annäherung infiziert worden sind. Die sexuelle Trichomonos der Jungfrau kann durch Homosexualität oder inkomplette Coitus-actio erfüllt werden.

Es werden dem Symposium verschiedene Punkte der Beurteilung empfohlen.

Inoki, I., Nakamichi, K. and Nakanishi, T. Electron microscope observation of trichomonas vaginalis employing the thin-section technique. Proc. 1st Canad. Symp., Montreal 1959, *Gynaecologica et Suppl.* 48-54 (1960)

Department of Parasitology Research Institute for Microbial Diseases,  
Osaka University Osaka, Japan

## Electron Microscopic Observations of *Trichomonas vaginalis* Employing the Thin Section Technique

*Etude des trichomonas vaginales au microscope électronique  
par la technique des coupes minces*

*Elektronenmikroskopische Beobachtungen von Trichomonas vaginalis  
bei der Anwendung der dünnen Schnitttechnik*

SHOZO INOKI KENICHI NAKANISHI AND TOSHIO NAKABAYASHI

For more than a decade, INOKI and his associates have been concerned with the study of *Trichomonas vaginalis*. The results hitherto obtained include several fields such as animal transmission, chemotherapy, metabolism and genetics. Above all, however, it should first be mentioned that fatal or severe infections were successfully established in mice with the pure culture of this parasite, accompanying either ascites or liver abscess (INOKI AND HAMADA, 1952). These data have recently been confirmed not only by Japanese (IwAI, 1957), but also by American scientists (REARDON AND JACOBS, 1958). In regard to genetics it was important to learn that the mouse-passed *T. vaginalis* mentioned above had already changed its characters to assume those of *Trichomonas furus*. In parallel with these experiments, the fine structures of this parasite were investigated by the electron microscope. A preliminary report on electron microscopic observations of *T. vaginalis* was presented by INOKI AND HAMADA (1953) at the Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene held at Louisville, Kentucky U.S.A. However that report merely presented briefly the results obtained by ordinary electron microscopy showing the superficial morphology of both flagellum and exostyle in the original and the mouse-passed parasites. Since then, no similar publications have been encountered on this parasite. This paper is to report further results achieved by the thin-section technique.

**Method** *T. nagmalls* (Strain TV 12) cultured in V bouillon (INOUE AND HAMADA 1953) for 48 hours was harvested by centrifuging at 1500 r.p.m. for 5 minutes. The organisms were then transferred to 1% osmic acid buffer (pH 7.4 or 5.6) and left in an ice box for 30 minutes for fixation. The cells thus prepared were dehydrated by serial dilutions in alcohol without washing and embedded in methacrylate resin (containing 80% *n*-butyl-methacrylate and 20% methyl methacrylate) using 3% *p*-chlorobenzoyl peroxide as a catalyst. Sections were made with a glass knife in a Porter Blum Serial 401 microtome, and observed under an HU 6 type (under 50 KV) or HU 10 type (under 100 kV) electron microscope.

**Results** The nucleus of this parasite is enclosed in the nuclear membrane formed of two distinct layers (Fig. 1 C), and its discontinuous profiles suggests the presence of pores through the membrane (Fig. 1 arrow). This structure is quite similar to that described in mammalian cells (WATSON, 1954). Inside the nucleus, some structures are differentiated, but it was difficult to determine what they are (Fig. 1). The periphery of the cytoplasm forms a distinct cell wall (periplast) (Fig. 1 D), which contains no fibrils such as those known in both *Leishmania* (NAKANEHI, 1956; PINE, 1958) and *Trypanosoma* (ALEXANDER, 1951). Within the cytoplasm, several kinds of structures are seen very clearly. Round granules ranging from 5 to 12  $\mu$  in diameter are visible in the cytoplasm, some of which are dense (Fig. 2, A) while others are less dense (Fig. 2, B). Presently it is unknown what they are, but it is evident that they are not the mitochondria judging by their fine structures. This is quite consistent with the data obtained by biochemical studies on carbohydrate metabolism in trichomonads (NINOMIYA AND SUZUKI, 1952; WIRTSHAFER ET AL. 1956; RILEY 1955). What is probably the Golgi apparatus (or zone) located near the nucleus was also found, containing lamellar components about 20  $\mu$  in width (Fig. 1 A). Vacuoles of different sizes are visible surrounded by a distinct dense wall respectively (Fig. 1 E). It is further learned that the parasite has a number of endoplasmic reticuli in the cytoplasm, each of which consists of a relatively light center surrounded by a dense thin membrane with fine granules on the outside, as pointed out in metazoa by PALADE AND PORTER (1954) (Fig. 1 F).

It was particularly interesting to have found the ribbon-like structures stretching through the cytoplasm with many dense transverse stripes at the regular interval of about 30  $\mu$  (Fig. 4 II Fig. 5, B).



Fig. 1 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing Golgi apparatus (A), nucleus (B), nuclear membrane (C), periplast or cell wall (D), vacuoles (E), endoplasmic reticulum (F) and pore through the nuclear membrane (arrow).

Fig. 1 Coupe ultra-fine de *trichomonas vaginalis* montrant l'appareil de Golgi (A) le noyau (B) la membrane nucléaire (C) le périplaste ou paroi cellulaire (D) les vacuoles (E) le réticulum endoplasmique (F) et une pore traversant la membrane nucléaire (flèche).

Fig. 1 Ein ultradünner Schnitt von *Trichomonas vaginalis*, darauf sind ersichtlich der Golgiapparat (A), der Kern (B), die Zellmembranen (C) die Zellwand (D), Vacuolen (E), Endoplasmata (F) und eine Pore durch die Zellmembran (Pfeil).

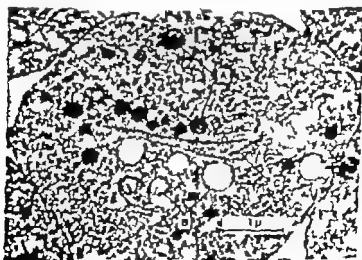


Fig. 2 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing dense granules (A), less dense granules (B) and axostyle (C).

Fig. 2 Coupe ultra-fine de *trichomonas vaginalis* montrant en évidence de granulations denses (A) d'autres moins denses (B) et l'axostyle (C).

Fig. 2 Ein ultradünner Schnitt von *Trichomonas vaginalis* der dichte Granula zeigt (A), weniger dichte Granula (B) und den Zentralfaden (C).

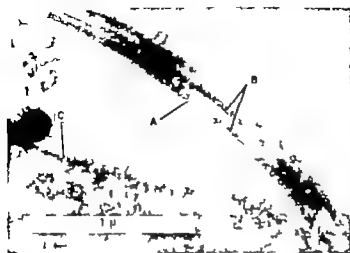


Fig. 3. An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing longitudinal cut face of the flagellum. A. flagellum B. fibrils, C. periplast.

Fig. 3. Coupe ultra-fine de *trichomonas vaginalis* montrant une section longitudinale du flagelle. A. flagelle B. fibrilles C. periplaste.

Fig. 3. Ein ultradünner Schnitt der *Trichomonas vaginalis*, einen Längsschnitt des Flagellums zeigend. (A) Flagellum, (B) Fibrillen, (C) Periplast.

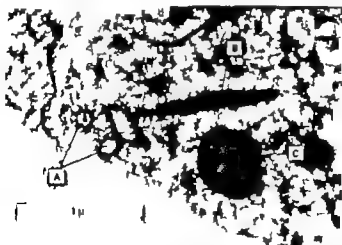


Fig. 4. An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* shows two transverse cut faces of the flagella (A), collagen fibrils (B) and enlarged dense granules (C).

Fig. 4. Coupe ultra-fine de *trichomonas vaginalis* montrant 2 sections transversales du flagelle (A) une fibrille de collagène (B) et une grosse granulation dense (C).

Fig. 4. Ein ultradünner Schnitt der *Trichomonas vaginalis*, zwei transversale Schnitte der Flagella (A), Kollagenfibrillen (B) und vergrößerte dichte Granulation (C) zeigend.



Fig. 5 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing three transverse sections of the flagella (A) and collagen fibrils (B).

Fig. 5. Coupe de *trichomonas vaginalis* montrant trois sections transversales de flagelle (A) et des fibrilles de collagène (B)

Fig. 5. Ein ultradünner Schnitt der *Trichomonas vaginalis*, drei transversale Schnitt-oberflächen der Flagelle (A) und Kollagenfibrillen (B) gezeigt.

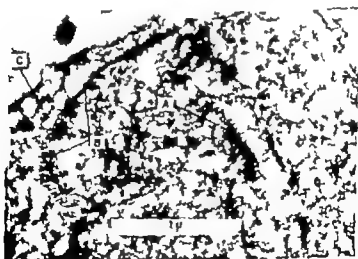


Fig. 6 An ultra-thin section of *Trichomonas vaginalis* showing collagen fibrils A and B collagen fibril, C periplast or cell wall.

Fig. 6. Coupe ultra-fine de *trichomonas vaginalis* montrant de fibrilles de collagène A et B fibrille de collagène C périplaste ou paroi cellulaire

Fig. 6. Ein ultradünner Schnitt der *Trichomonas vaginalis*, Kollagenfibrillen (A) und (B) Kollagenfibrillen (C) Periplast oder Zellwand.

Fig. 6 A and B) They seem to arise from the base of the flagella (Fig. 4 Fig. 5) and extend to the periplast of the body (Fig. 6 B). From their structure, the organella demonstrated must correspond to the collagen fibrils in metazoa (GROSS, 1956) and play some role in movement. For some reason, the axostyle was rarely found in the section but the suspected axostyle demonstrated was surrounded by a clear limiting membrane and contained fine, dense granules and stripes (Fig. 2, C). There is no fundamental morphological difference between the flagellum of *T. vaginalis* and *Leishmania donovani*. The flagellum of *T. vaginalis* consists of an axoneme covered by a sheath, the former containing ten pairs of fibrils, one central and nine peripheral (Fig. 3 A and B Fig. 4 A).

The experiment reported here is not yet completed, but this type of study will be necessary to relate the physiology and morphology of the protozoa.

### Summary

Ultra-thin sections of *Trichomonas vaginalis* from V-boffillon (IMOK and HAMADA, 1953) were examined by electron microscope. The nucleus membrane is formed of two distinct layers with discontinuous profile suggesting the presence of pores in the membrane. The periphery of the cytoplasm forms distinct cell wall or periplast. Several kinds of structures are clearly distinguished within the cytoplasm. Round granules 5 to 12  $\mu$  in diameter are usually observed, some dense and some less dense. The Golgi apparatus near the nucleus, and vacuoles of different size are also seen. Collagen fibrils are very clear and they are likely to connect the base of the flagellum with the surface of the body. Mitochondria are not found and this is supported by biochemical results. An endoplasmic reticulum of the type reported by PALADE is seen. Small granules and stripes are observed in presumably oblique section of the axostyle. The flagellum consists of an axoneme and covering sheath. Ten pairs of fibrils, one central and nine peripheral, are contained in the axoneme.

### Résumé

Dans la présente étude des coupes ultra-fines de *T. V.* cultivées sur milieu bouillon-V furent faites systématiquement (IMOK et HAMADA, 1953) on obtint les résultats suivants.

Le noyau du parasite est enfoncé dans la membrane nucléaire formée de deux couches distinctes et son profil discontinu suggère l'existence de pores dans cette membrane.

La périphérie du cytoplasme forme une paroi cellulaire distincte (ou péréplaste), ne contenant pas de fibrilles telles que celles que l'on connaît chez les leishmanies et les trypanosomes.

Dans le cytoplasme, on peut observer très nettement plusieurs sortes de structures. Les granules ronds de 5  $\mu$  à 12  $\mu$  de diamètre sont ordinairement variables, certains



denses, d'autres moins denses; on peut également observer ce qui est probablement l'appareil de Golgi situé près du noyau, et des vacuoles de tailles diverses.

Des fibrilles de collagène avec plusieurs bandes transversales sont également visibles, semblent refléter la base du flagelle et le périplaste.

On n'observe pas de mitochondries. Ce qui est conforme aux résultats obtenus par les études biochimiques sur le métabolisme des hydrates de carbone.

On peut ensuite constater que le parasite a un *reticulum endoplasmique* de structure semblable à celle décrite par PALADIN.

Cette étude montre également une section probablement oblique de l'axostyle dans laquelle on peut observer à la fois de petits granules et des bandes.

Le flagelle consiste en un filament axial couvert d'une gaine; le premier contraste dix paires de fibrilles, l'une centrale, les neuf autres périphériques.

### *Zusammenfassung*

Ultradünne Schnitte von *Trichomonas vaginalis* von einer 1. Passage wurden mit dem Elektroenzymmikroskop untersucht. Die Kernmembran wird durch zwei dichte Schichten gebildet, und die Anwesenheit von Poren in der Membran ist anzuzeigen. Die Peripherie des Cytoplasmas bildet eine unregelmäßige Zellwand, den Periplast. Bestimmte Strukturen sind im Cytoplasma zu erkennen: runde Granula von 5-12  $\mu$ m im Durchmesser werden gewöhnlich beobachtet. Der Golgiapparat liegt nahe dem Kern, und verschieden große Vacuolen werden beobachtet. Collagene Fibrillen sind deutlich sichtbar wie verbinden wahrscheinlich die Basis des Flagellums mit der Körperoberfläche. Mitochondrien werden nicht beobachtet. Ein Endoplasmicreticulum vom von PALADIN beschriebenen Typus wird beobachtet. Das Flagellum besteht aus einem Axialfaden, der von einer Hülle umgeben ist. Der erstere weist zehn Paare von Fibrillen auf, eines zentral und die anderen peripher.

From the Department of Obstetrics and Gynecology and the Department of  
Biostatistics Jefferson Medical College and Hospital, Philadelphia, Pennsylvania.

## Bacterial and Mycotic Components of *Trichomonas vaginalis* vaginitis

*La flore bactérienne et mycotique dans les vaginites à trichomonas vaginales*

*Bakterielle und mykotische Komponenten bei der Trichomonas vaginitis*

WARREN R. LANG MARY ANN FRITZ\* and  
HYMAN MENDUKE \*\* Philadelphia, Pa.

For academic purposes and for aid in the selection of rational therapy it is expedient to evaluate cases of vaginitis thoroughly utilizing cultural techniques whenever possible. This report presents some of our findings utilizing this approach.

### *Material and Methods*

The scheme of evaluation followed during the past two years in the Vaginitis Clinic of The Jefferson Medical College Hospital is outlined in Table I. Note, however that cultures for pleuropneumonia-like organisms or for viruses were not performed.

Table I

Evaluation of Vaginitis

Clinically by history and pelvic examination.

Wet smear

Gram smear.

Cultures.

Simplified trypticase serum medium for trichomonads

Modified Sabouraud\* medium for fungi

Tibio-glycolase medium without indicator.

Differential media as required.

Initially a careful history was taken and pelvic examination, including visualization of the vagina and cervix, was carried out on all patients. Wet smears were obtained by inserting a cotton-tipped applicator into the posterior fornix. The applicator was then placed in 2.0 ml. of 0.85% salt solution; the secretions were then examined immediately under low and high power. Simplified trypticase serum medium (KUPFERBERG *et al.*) was also inoculated directly to culture for trichomonads. Sabouraud's medium, pH 4, containing penicillin and streptomycin, was inoculated for fungi. Finally 8.0 ml. of sodium thioglycollate medium were inoculated for bacterial study. This medium was incubated for twelve hours at 37° C. subcultures were made to two plates containing 5% sheep blood, one of which was incubated aerobically and the other anaerobically. Phenyl-ethyl alcohol medium with 7% blood added, MacConkey's medium, and tellurite glycine agar were also utilized (ZEBOVITZ *et al.*).

Table II

Patient Material  
(199 Cases)

Clinic	189		
Pregnant	136		
White	10	Negro	126
Nonpregnant	53		
White	8	Negro	45
Private	10		
Nonpregnant	10		

The patient material is briefly summarized in Table II. In the manner described above, a total of 199 consecutive cases was studied, each case having been previously untreated or at least recently untreated. Of the 199 cases reported upon, ten were private patients.

Table III

Age of Patients

Age	Number of Patients
10-19	44
20-29	98
30-39	39
40-49	14
Over 50	4

of the senior author. Altogether, approximately three-fourths of the patients were pregnant, and more than three-fourths were negroes. It was not intended to report an incidence study of *Trichomonas vaginalis* or of *Candida* sp. in the clinic population.

The ages of the patients are outlined in Table III. Note that most were in the childbearing years.

### Results

Table IV shows a breakdown of our 199 cases by cultural technique. It is interesting that in one-third (62 cases), both *Trichomonas vaginalis*

Table IV  
Diagnoses by Culture

Trichomonal vaginitis	86
Candidal vaginitis	43
Trichomonal and Candidal vaginitis	62
Other types	8
	<hr/> 199

and *Candida* sp. were found. In 1956 PACE AND SCHANTZ stated that such a combination is quite rare. Our results disagree with this opinion, but it is quite possible that we are dealing with a different type of patients. JOHNSON AND MAYNE reported an incidence of this combined infection in 9.8% of pregnant women, and felt that more negroes than whites harbored both infections, not from any racial predilection but due to differences in mode of living and hygiene. Fao, of our institution, reported that 3.0% of 200 pregnant white women had trichomonads and fungi concurrently in saline preparations of vaginal secretions, while 12.2% of 500 pregnant negro women harbored the organisms together. BLAND AND RAKOFF in 1936, of the same institution, using stained smears for mycotic elements and wet smear preparations for trichomonads, noted the association in 6.9% of 600 patients. BARRETO et al. found mycotic elements and trichomonads present together in 5% of wet smears of 742 clinic patients; the overall incidence of trichomoniasis was 40%.

### Grading of Flora

An attempt to ascertain differences in bacterial components of vaginitis was made utilizing the Schroeder method of grading gram-

stained smears of vaginal secretions. (Grade I signifies only lactobacilli, Grade II lactobacilli and other bacteria, Grade III bacteria other than lactobacilli.)

Table V  
Clinical Trichomonal Vaginitis  
(77 Cases)

	Pregnant	Nonpregnant
Gr. I	4	3
Gr. II	24	7
Gr. III	16	23
	44	33
Candida Cultured	(19)	(2)

Table V summarizes the results in those cases which clinically had full-blown *Trichomonas vaginalis* vaginitis with a wet smear showing motile trichomonads, but no mycotic elements. The incidence of Grade I flora was roughly the same in pregnant and nonpregnant women. Among pregnant women, Grade II predominated. Grade III predominated in nonpregnant women. *Candida* were cultured more frequently in pregnant (43%) than in nonpregnant patients (6%).

Table VI  
Clinical Candidiasis  
(73 Cases)

	Pregnant	Nonpregnant
Gr. I	26	4
Gr. II	17	4
Gr. III	20	2
	63	10
Tx Cultured	(36)	(4)

Table VI gives the Schroeder classification in clinical vaginal candidiasis in which hyphae were present by wet smear. The striking feature was the high incidence of Grade I flora. The incidence of positive *Trichomonas* cultures in clinical candidiasis was comparable to the number of positive *Candida* cultures in clinical trichomoniasis. This is at variance with the work of KOSYK who found a higher

Table VII

Relationship of Clinical Diagnosis and Cultures in Mixed  
Trichomonal-Candidal Infections  
(62 Cases)

20 were diagnosed correctly	31.4%
31 were diagnosed as trichomonal vaginitis	49.2%
9 were diagnosed as candidal vaginitis	14.2%
2 were not diagnosed	5.0%

incidence of *Candida* in trichomonal infections than trichomonal in candidal infections.

Table VII summarizes, as a matter of interest, our clinical impressions in the 62 cases in which both trichomonads and *Candida* were present by culture. Most of these women were pregnant. 32% were diagnosed correctly as trichomoniasis plus candidiasis. 49% were diagnosed clinically as trichomonal vaginitis, while 14% were thought to be candidiasis. No clinical impression was recorded in 3%. The results of Schroeder classification in all our pregnant patients are expressed in percentages in Table VIII. These differences are statis-

Table VIII

Vaginitis with Pregnancy  
(Percentage Incidence in 132 Cases)

Grade	T	Candida	T-C
I	9%	41%	21%
II	35%	27%	27%
III	36%	32%	32%
	100%	100%	100%

tically significant. In trichomoniasis, Grade II flora predominated. Grade I was seen infrequently. In candidiasis, Grade I was found often. Peculiarly when both parasites were present, Grade III predominated; this may have been a function of the small number of cases.

### Bacterial Cultures

Table IX lists the types of bacteria cultured in pregnant and non-pregnant women with trichomoniasis. There was no significant difference between the two groups in incidence of lactobacilli. This

Table IX

Types of Bacteria Cultured in Trichomoniasis  
(Percentage Incidence in 86 Cases)

	Pregnant (43)	Nonpregnant (43)
<i>Lactobacillus</i> sp.	56%	35%
Gram-negative enteric rods	28%	51%
Fecal streptococci	65%	40%
<i>Staphylococcus</i> sp.	53%	16%

organism was cultured in almost one half of the patients. The presence of gram-negative enteric rods bore no observable relation to pregnancy. They were found in forty percent of women with trichomoniasis. Fecal streptococci were found in about two-thirds of pregnant women but in only forty percent of nonpregnant women, a difference which is statistically significant at the 0.05 level. There was a highly significant relationship between pregnancy status and incidence of staphylococci cultured (probability of chi-square less than 0.001). Staphylococci were found in approximately half the pregnant women the organism was cultured in only one-sixth of the nonpregnant women. Although usually clinically insignificant, it should be recalled that should the staphylococci be coagulase-positive and antibiotic resistant, a vaginitis may result (LANG et al.). *Haemophilus* sp. and strict anaerobes were cultured rather infrequently.

Table X

Types of Bacteria Cultured in Pregnancy  
(Percentage Incidence in 132 Cases)

	T (63)	C (33)	T+C (96)
<i>Lactobacillus</i> sp.	56%	73%	70%
Gram-negative enteric rods	28%	24%	29%
Strict anaerobes	5%	2%	3%
<i>Streptococcus faecalis</i>	60%	33%	62%
<i>Haemophilus</i> sp.	2%	0%	7%
<i>Staphylococcus</i> sp.	53%	42%	43%
Others	4%	2%	4%

In Table X a resume of the incidence of groups of common bacteria found by culture is given. Only pregnant women were included since the nonpregnant women were too small in number for statistical evaluation. There is no evidence that lactobacilli are present

in varying frequency in candidal, trichomonal or candidal-trichomonal infections, the probability of chi-square being less than 0.3. The lactobacilli were cultured in two-thirds of the women.

Fecal streptococci, both hemolytic and non-hemolytic, were present by culture more often in association with trichomonads and in mixed trichomonal than in candidal infections (probability of chi square less than 0.02). In candidal infections they were cultured in one-third of the cases. In both trichomoniasis alone and in combined infection, the incidence was almost twice as high. This higher incidence is in line with reports of others (LANG et al., STEIN AND COYZ, COATES, HENSEN).

Enteric rods were present in one-fourth of all pregnant patients, and the differences are not significant. There was no significant association between the presence of staphylococci and the type of infection. Staphylococci, both hemolytic and non-hemolytic, and coagulase-positive and negative, were present in almost one-half of the pregnant women. Strict anaerobes, *Hemophilus* sp., and other organisms were encountered too infrequently to comment upon.

### Summary

(1) An attempt has been made to relate statistically the presence of fungi and various types of bacteria in trichomonal infections. A total of 199 pregnant and nonpregnant women has been studied.

(2) Pregnancy seems to be associated with grade of flora "lower" than that found with nonpregnant women with trichomonal vaginitis.

(3) Contrary to the findings of some investigators, the combination of trichomonads and *Candida* was seen quite frequently. Even when only one organism was apparent clinically the other organism was often present by culture. This was especially true in pregnancy when in approximately one-half of the cases the other microorganism was found by culture.

(4) Fecal streptococci, both hemolytic and non-hemolytic, and staphylococci were cultured more frequently in pregnant women than in nonpregnant women with trichomonal vaginitis.

(5) In pregnancy lactobacilli were cultured in two-thirds, enteric rods in slightly more than one-quarter and staphylococci in somewhat less than half of all women, for all types of infection (trichomonal, candidal, trichomonal-candidal combined). Streptococci were cultured in one-third of the women with candidal infection; the incidence was almost twice as high in trichomonal and in mixed trichomonal-candidal infections. Strict anaerobes, *Hemophilus* sp. and other types of organisms were detected rather infrequently.

### Résumé

1. Les auteurs ont essayé d'établir statistiquement la relation entre la présence de champignons et de divers types de bactéries dans les infections à trichomonas. 199 femmes enceintes ou non ont été examinées.



2° La grossesse semble accompagner d'une flore de qualité épine faible que celle trouvée chez les femmes non enceintes atteintes de vaginites à trichomonas.

3° Contrairement aux résultats de quelques chercheurs nous avons assez souvent rencontré des trichomonas en même temps que du *Candida*. Même lorsque un seul des deux était cliniquement décelable, la présence de l'autre pouvait être mise en évidence par culture. Cette remarque fut particulièrement valable pour les femmes enceintes chez lesquelles l'autre micro-organisme fut trouvé par culture dans la moitié des cas environ.

4° Le streptocoque fécal, hémolytique et non hémolytique, et des staphylocoques furent mis en évidence par culture plus fréquemment chez les femmes enceintes atteintes de vaginites à trichomonas que chez les femmes non enceintes.

5° Des bacilles lactiques furent mis en évidence par culture chez les deux tiers environ des femmes enceintes, des bâtonnets entériques chez un quart environ et des staphylocoques dans un peu moins de la moitié d'entre elles, dans tous les types d'infections (à trichomonas, à *Candida*, ou les deux associés); des streptocoques furent trouvés par culture chez un tiers environ des femmes atteintes d'infection à *Candida* mais le pourcentage fut presque le double dans les infections à trichomonas ou dans les infections mixtes. Les streptocoques strictes, *Streptococcus* sp. et autres types d'organismes, furent trouvés plutôt rarement.

### Zusammenfassung

199 schwangere und nichtschwangere Patientinnen wurden untersucht; die schwangeren Patientinnen wiesen eine schwächere Flora auf. Im Gegensatz zu anderen Autoren war die Kombination von Trichomonas mit Candida hier ziemlich häufig zu sehen.

Hämolysierende und nicht hämolysierende Streptokokken und Staphylokokken wurden häufiger bei schwangeren Frauen in der Kultur gewonnen als bei nichtschwangeren Frauen mit Trichomonas. In der Schwangerschaft wurden die Lactobacillen in  $\frac{2}{3}$  der Fälle gezüchtet, Enterokokken etwa bei einem Viertel, und Staphylokokken bei etwa weniger als der Hälfte aller Frauen. Streptokokken wurden bei  $\frac{1}{3}$  der Frauen mit Candidainfektion gezüchtet, bei Frauen mit Trichomonas oder gemischter Infektion war der Befall etwa doppelt so hoch.

## Common Factors in Trichomonas vaginitis

Les facteurs communs de la vaginite à trichomonas

Algunos factores comunes en la Trichomonas vaginitis

DONALD C. McEWEN Regina, Saskatchewan (Canada)

In April 1958, the Report to be given today was prepared for a Refresher Course in Gynaecology to General Practitioners and Specialists.

This article has recently been published in the Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire, but it is hoped that its repetition today will not detract from what is believed to be an insufficiently discussed aspect of trichomonas and its influence on those unhappy women who are its victims.

On reviewing the original study based on another year's experience, the author believes no basic change in text is warranted, expressing as it does his convictions as to some of the common factors which must be considered in any discussion of trichomonas vaginalis vaginitis.

The organization of this Meeting will testify that trichomonas vaginitis continues to challenge the gynaecologist as it has done for many years. High in incidence, variable in cure, and frequent in recurrence, our reaction to its problems is often one of frustration and annoyance. Frustration that the latest "curative drug" is no more efficient than the last, annoyance that a disease so well defined, described, and investigated, continues to humiliate the most skilled consultant, for his success in treatment is frequently no greater, and sometimes less, than that of the family physician.

The challenge of trichomonas vaginitis to our specialty is at least threefold. First, the world is filled with women who are miserable because of trichomonas. Second, gynaecologists have been ignoring its problems while refusing to accept such imperfect results in other

commonly seen diseases. Third, the economic wastage of trichomonas is appalling. The drug market today is glutted with a variety of local and oral preparations, many efficient and safe trichomonocidal agents, yet each of us is aware that cures are inconsistent and often fleeting, and in the profession there remains confusion, for the specific preparation is not on our pharmacist's shelf. As medical practitioners we have compounded this confusion, adding a curious assortment of vaginal douches, some acid to acidify, some sweet smelling to purify and some explosive, possibly to pacify. More recently husbands have been incriminated. The contraceptive makers, quick to spot a good thing, have filled our medical journals with advertisements, designed to convince the doctor who does not prescribe such products, that he is contributing to failure of cure, and certainly to recurrence. The result of all this has been scepticism amongst the medical profession, and a realization that somewhere the jigsaw puzzle is still incomplete. Quoting the latest volume of British Obstetrical and Gynaecological Practice, BOURNE (1955) states that "though it is possible to eradicate the organism and abolish the discharge and all the local discomfort within a day or two by treatment with almost any suitable antiseptic, recurrence after a week or months is only too liable."

One of the most significant papers on trichomonas vaginitis was written by MOORE AND SIMPSON in 1954 on "The Emotional Components in Trichomonas Vaginitis." They regard "trichomonas vaginitis as a psychosomatic symptom which occurs as a result of changes in vaginal physiology which are produced by emotional stress." They accept the trichomonad as a specific infecting agent, but hold that the organism is incapable of producing symptoms, except when the vagina is conditioned by the effects of disturbed emotions."

Elsewhere in the literature, reference to the highly-strung nervous woman was made by GREENHILL as long ago as 1931 but the paper by MOORE AND SIMPSON (1954) was the first to state categorically an aspect of this disease which is true in a high proportion of cases.

Certain basic concepts of normal vaginal physiology and trichomonas vaginitis in general have been accepted in this discussion. Trichomonas is often a normal inhabitant in the vagina, just as it is of the rectum and mouth. Clinical infestation occurs when the Doderlein bacillus-glycogen lactic acid relationship is upset with elevation of vaginal pH frequently occurring or recurring with menses or soon after. It has been well established that trichomonas vaginalis is a specific aetiological cause, and it is not similar to its

flagellate relatives, particularly the "Hominis" or intestinal strain. It has also been shown that the male can carry trichomonas vaginalis, but it is my own feeling that this aspect of both primary disease and recurrence is overemphasized, and in my own practice condoms are not advised as part of the overall method of treatment or prophylaxis.

Long ago it was shown that the organism does not invade the endocervical canal. Trichomonas vaginitis is therefore a specific localized infection, the result of overwhelming multiplication of a flagellate that is a normal contaminant of many women's vulva and vagina. We will attempt to show that a common factor particularly in those cases that recur, is often present. This common factor is emotional tension, and in this series of 92 cases, was a prominent aspect of the problem in 70. Pregnancy associated with trichomonas vaginitis, has been deliberately excluded from this discussion because of the special problems arising and associated with adequate treatment at this time. Control of symptoms is usually possible in pregnancy but cure is seldom obtained until after the pregnancy has terminated.

In 92 cases, seen during the past four years, the cardinal symptom was leucorrhoea or irritation, associated with the presence of trichomonas. Table I shows the associated morbid conditions that were

Table I  
Trichomonas vaginitis  
(92 Cases)

Physiological	6
Significant cervicitis	17
Genital prolapse	7
Obesity	12
Emotional disturbance	70

apparent in these patients. It will be noted that 6 of 92 patients were considered otherwise normal, without evidence of organic or emotional disturbances. These patients were invariably acute, easy to cure, and free of remissions.

*Chronic cervicitis with erosion* was found in 17 patients and was treated concomitantly with diathermy or coagulation. Treatment is usually indicated for these lesions because cervicitis contributes to disturbed vaginal physiology.

*Associated genital prolapse* in 7 patients was felt to contribute both

to difficulties in eradication and proneness to re-infestation. Prolapse was usually of the traction type with large areas of redundant skin, ideal for loculation of pools of trichomonads. Effective cure in these cases often requires plastic vaginal surgery.

*Obesity* was significantly common, suggesting the emotional component as well as the excessive excoriation and perineal distress that forces these unhappy patients to seek medical care.

The *emotional disturbances* associated with trichomonas vaginitis, apparent in 80% of patients seen, are so characteristic of all phases of the disease, so consistent in episodes of relapse, that failure to assess or treat the psychological background of the patient has been largely responsible for the disappointing cure rate so characteristic of this affliction. Too often the obvious concern of these patients has been the fear of venereal disease or malignancy.

Table II

Emotional Disturbances: Trichomonas vaginitis  
(70 Cases)

Emotional instability	18
Sexual disturbances	
Unmarried mothers	7
Moral laxity	10
Frigidity dyspareunia	8
Divorce, Separation	3
Domestic tension	9
Social maladjustment	3
Post-partum syndrome	4
Religious pre-occupation	1
Reserve anxiety medical	7

Seventy patients, as shown in Table II were acutely or chronically disturbed. An attempt to classify the clinical types has been made, admittedly not in any scientific sense, as would be expected of our psychiatric colleagues, but more in a practical way as seen by a gynecologist doing day-to-day office practice.

(a) *Emotional instability* This is the most common group. Fearful, tearful, resentful, insecure women, some were chronic nailbiters, many had been unable to solve their problems since childhood. These patients, given a lead, will say "I just can't relax." Everything bothers me." With medical advice which does not recognize their basic trouble, they develop a fetish with regard to vulvar and vaginal

irritation. The least moisture drives them to carry out some form of perineal hygiene, and some will state that they bathe and douche many times a day. One patient said she douched every hour on the day prior to her initial visit. Obviously these patients need a great deal of understanding and reassurance. Some need psychiatric help but most can be assisted by simple reassurance.

Seven were reactive anxieties in delivered, unmarried mothers, 6 of whom had given up their babies, one had not, and the latter was now facing all the recognized problems of supporting a child in her parent's home at the age of eighteen.

(b) *Moral lacity* and reactive anxiety to fornication was the basic problem in 10.

(c) *Frigidity and dyspareunia* in 8 patients were the *causes* and *not* the results of chronic trichomonas vaginitis. Two patients were cured with simple plastic enlargement of the introitus. One, when first seen, had been insufflated by another gynaecologist five days a week for the previous month.

(d) *Divorce and separation* with resentment, frustration, regret, and depression, characterized the emotional reaction of three unhappy women.

(e) *Chronic domestic strife, social dissatisfaction, postpartum anxiety, religious preoccupation*, were less common, but nevertheless real problems in 18 patients.

(f) *Medical advice* based on a misunderstanding of the disease, of normal vaginal biology or of the emotional vicissitudes of women, is the last, but certainly not the least, important aspect of this study.

The doctor is not wholly to blame. Each week in his office he reads a new advertisement, or is approached by a drug salesman who hands him samples of the latest cure-all for trichomonas. It is no wonder that he is confused as to the appropriate treatment. It is sometimes the doctor, however, who perpetuates the initial problem with advice such as "It is not a venereal disease, but you may have gotten it from your husband" and finally with the prescribing of a few vaginal suppositories and frequent douches the stage is well set for the patient's disease to become chronic and she then travels from one doctor to the next until frustration is complete. Often it is the "new doctor" who cures these patients. It is not that the particular drug he selects is any better, or that he necessarily has any greater information about the disease. It is simply a fact that he has the time at this stage in his career to get to know his patients better.

MOORE AND SIMPSON (1954) in their original paper suggest, quoting WOLFF "that this association of emotional disturbance and trichomonas vaginitis is a so-called 'protective reaction pattern' "

"The mucosal surfaces of the body undergo changes in individuals under stress, characterized by vasodilatation, turgescence, and hypersecretion." They note that dermatologists have long appreciated the association of emotional stress and dermatological conditions, and the vagina is certainly stratified squamous epithelium.

This study confirms, in large measure, the paper of MOORE AND SIMPSON. Obviously emotional factors are never the whole answer where there is a specific aetiological cause in an organic disease. For some time gynaecologists have had at their disposal many excellent trichomonocidal drugs. If we select those which are adequate to control the primary infestation, search out and remove such local lesions which may be contributing to disturbed vaginal physiology and, at the same time, recognize and treat the primary emotional disturbance which is characteristic of a large proportion of these patients our understanding of this disease, and our ability to control it will be immeasurably improved, and the obvious frustration of patient, doctor and those who write textbooks, will be a thing of the past.

### Summary

Trichomonas is not only a specific infestation, it is also a disease of society affecting all social strata, all ages, all races, although more frequently the moderately well-off than the very poor. It taxes the skill, and humiliates, occasionally the most skilled clinician, for his success in treatment is frequently no greater and sometimes less, than that of the family physician.

In spite of the availability of efficient trichomonocidal drugs, many physicians feel there is no specific cure. The author is not so much concerned with the choice of drug, but in a more adequate appraisal, by physicians, of those common factors which are part of the "trichomonas syndrome."

Appreciating that many eminent specialists in this field disagree, he argues that the role of the male in female trichomoniasis has been greatly over-emphasized. It is felt that trichomonas vaginalis is a normal contaminant of many women vulva and vagina, creating a favourable environment to flourish, and that it is not, therefore, a venereal disease.

A review of ninety-two cases seen by the author is presented. Eighty per cent had profound and deep-rooted emotional disturbances. These disturbances are so constant, particularly in those patients that have chronic trichomonas that it is suggested, in agreement with MOORE AND SIMPSON (1954), that changes in the vaginal wall produced by emotional stress may be a predominant factor behind both primary clinical infestation, and recurrence in trichomonas vaginitis. Treatment, without proper assessment of the emotional background of the patient, is probably inadequate. Failure to cure patient

is not due to drug failure or reinfection by sexual partner, but is more probably an inability to change chronic emotional disturbance. "Curing the chronic malibiter and the patient with chronic trichomonas is equally difficult.

### *Résumé*

La Trichomonose est pas seulement une infection spécifique, elle est aussi une maladie sociale atteignant toutes les couches de la population, à tout âge et pour toutes les races, bien que les personnes d'éducation moyenne soient plus souvent touchées que les très pauvres. Cette affection met à l'épreuve l'habileté professionnelle et humaine parfois le consultant le plus renommé, la réussite de son traitement étant souvent pas plus marquée, et quelquefois moindre, que celle du médecin de famille. Bien que l'on dispose de trichomonocides efficaces, beaucoup de médecins estiment qu'il n'existe pas de remède spécifique. L'auteur est moins intéressé au choix du médicament qu'à une plus juste estimation par les médecins de ces facteurs communs qui composent le syndrome de la Trichomonose.

Après avoir tenu compte du fait que de nombreux spécialistes éminents sont en désaccord dans ce domaine, il prétend que le rôle de l'homme dans la Trichomonose féminine est très exagéré. Il estime que le trichomonas est un commensal normal de la plupart des vulves et des vagins, n'estant que des conditions favorables pour se multiplier, et qu'il ne s'agit pas, par conséquent, d'une maladie vénérienne.

L'auteur présente 92 cas, 80% d'entre eux étant des femmes atteintes de troubles émotifs profondément enracinés. Ces troubles sont si constants, spécialement chez les femmes atteintes de Trichomonose chronique, que l'auteur émet l'opinion, en accord avec MOORE ET SIN (1954), que des changements dans la paroi vaginale provoqués par une agression émotive peuvent être un facteur primordial à la base de l'infestation clinique persistante d'une part, et des rechutes d'autre part. Tout traitement sera probablement inapproprié s'il ne tient pas compte d'une appréciation exacte du fond émotif de la malade.

L'échec du traitement est donc pas imputable au médicament ni à une réinfection par partenaire sexuel mais plus probablement à l'incapacité de changer un trouble émotif chronique. «Graisir un rongeur d'ongles chronique et une malade atteinte de Trichomonose chronique sont deux choses également difficiles.

### *Zusammenfassung*

Die Trichomonose ist nicht nur eine spezifische Parasitenkrankung, sondern auch eine soziale Erkrankung, die alle Bevölkerungsklassen, am häufigsten jedoch den Mittelstand befallt. Es handelt sich nicht um eine venerische Erkrankung. 80% der beobachteten 92 Fälle wiesen hochgradige psychische Störungen auf.



Hôpital de Gynécologie et d'Obstétrique de la ville de Belgrade  
(Directeur: Prof. Petar Kostić)

## Le trichomonas vaginal du tractus urinaire chez la femme

*Trichomonas vaginalis in the Female Urinary Tract*  
*Die Vaginaltrichomonas im Harnweg der Frau*

PETAR KOSTIĆ, Belgrade, Yougoslavie

L'on sait que le *Trichomonas vaginal* peut se localiser dans de nombreux foyers de l'appareil urogénital chez la femme aussi bien que chez l'homme et qu'il peut être présent non seulement dans les parties basses, superficielles, mais aussi dans les parties hautes de ce même appareil, tels la vessie, les urètres, les bassinets, le col et, parfois, les trompes. C'est pourquoi il importe dans l'étude du problème de la trichomonase de s'attacher précisément à ses localisations plus profondes, et cela pour des raisons qui intéressent le traitement autant que le diagnostic. Car si on omet d'explorer ces foyers et d'y détecter le parasite, les thérapeutiques les plus efficaces appliquées à la vulve, au vagin et à l'urètre n'auront point de succès vu que le *Trichomonas* provenant des voies hautes ne manquera pas de réinfecter le terrain assaini.

Nous avons déjà eu maintes fois l'occasion de faire l'expérience de ce fait, de sorte que, outre les sécrétions de la vulve et du vagin, nous examinons régulièrement les sécrétions de l'urètre, du col, le sédiment de l'urine et, au besoin, nous pratiquons le cathétérisme des urètres et des bassinets rénaux.

Dans un de nos travaux (ZBORNIK radova II Kongresa Ginekologa akusera Jugoslavije - Recueil des travaux du II Congrès des Gynécologues et Obstétriciens de Yougoslavie) dès 1954 nous avons insisté sur la nécessité de recourir à ces examens, auxquels nous avons

soumis nos 310 malades et chez lesquelles nous avons recherché tous les foyers d'infection dans l'appareil génital et le tractus urinaire. Ainsi sur les 310 patientes, nous avons pu déceler la présence du parasite dans le système urinaire chez 136 (44%) d'entre elles, et cela 136 fois dans l'urètre et 58 (19%) de ce total dans la vessie également.

Le nombre de nos malades infectées par le parasite qui se plaignaient de troubles cystiques nous a convaincu que le *Trichomonas* était présent dans les voies urinaires supérieures bien plus souvent qu'on ne le pense d'habitude. De même, le fait nous a été confirmé par les malades chez lesquelles le *Trichomonas vaginal* n'avait pas été recherché dans l'appareil urogénital, qui se plaignent assez souvent de «manifestations cystiques» que de nombreux urologistes (ceux qui, malheureusement, ne prennent pas encore en considération ce problème) taxent de «cystite simple». Cependant, des patientes de ce genre ayant été soumises à un examen détaillé nous avons pu constater qu'elles étaient porteuses de *Trichomonas* et que ces «cystites simples» étaient en réalité des cystites dues au *Trichomonas vaginal*.

En traitant de nombreuses malades, chez lesquelles le parasite se trouvait également dans la vessie nous avons pu observer plus d'une fois qu'après un certain délai, consécutif à un traitement efficace, certaines d'entre elles accusaient de nouveau des troubles cystiques, bien que les résultats du contrôle aient été négatifs. Chez de telles patientes nous nous sommes vus obligés de pratiquer également le cathétérisme de la vessie et chez certaines d'entre elles nous avons pu détecter le *Trichomonas* dans les bassinets également. Ceci nous fait estimer que le nombre de malades, porteuses de *Trichomonas* dans la vessie est bien supérieur à ce qu'on croit ordinairement. Notre conviction a été confirmée par les investigations que nous avons entreprises dans ce sens.

Après avoir nous nous bornions à appliquer le traitement aux foyers décelés au préalable. Ainsi, dans un premier groupe de femmes, chez lesquelles le parasite avait été identifié sur la vulve, dans le vagin et la vessie, nous avions traité la vessie parallèlement à la vulve et au vagin. Dans un deuxième groupe où nous n'avons pas constaté la présence du parasite dans la vessie nous nous sommes contentés du traitement de la vulve et du vagin. Chez les malades du premier groupe, là où le traitement avait été étendu à la vessie, les récurrences de l'infection s'étaient montrées très rares (sauf dans les cas où le parasite était localisé dans les bassinets, ce que nous avons constaté ultérieurement en cathétérisant les urètres). Par contre, chez les

malades du deuxième groupe, où le *Trichomonas* n'avait pas été trouvé dans la vessie et chez lesquelles, par conséquent nous n'avons pas englobé la vessie dans le traitement, les rechutes étaient bien plus fréquentes que chez les patientes du premier groupe.

Fortes de cette expérience, nous avons entrepris d'appliquer le traitement à la vessie, même si nous n'avons pas pu détecter le *Trichomonas* dans le sédiment de l'urine. Les récidives chez les patientes ainsi traitées se sont montrées aussi rares que chez celles du premier groupe mentionné.

En partant de ces observations nous avons pu conclure que le *Trichomonas* vaginal était plus souvent localisé dans les voies urinaires des femmes infectées qu'il n'y paraît au premier abord (indépendamment du fait qu'on le rencontre moins fréquemment dans le sédiment de l'urine). Les inexactitudes du diagnostic sont dues à plusieurs motifs. Premièrement les malades négligent d'observer nos prescriptions et de s'abstenir d'uriner les 8 à 10 h. qui précèdent l'examen, pour nous permettre de prélever l'urine au moyen de la sonde. La rétention de l'urine et la distension des parois vésicales concourent à ce que les parasites, si déjà ils sont présents, se détachent des replis de la muqueuse et nagent dans l'urine, de sorte qu'on les repère plus facilement dans le sédiment. Nous avons pu noter que le parasite était beaucoup plus difficile à détecter dans le sédiment de l'urine chez les patientes qui se présentent à l'examen après évacuation de la vessie.

Une deuxième condition à observer c'est de procéder immédiatement à l'examen de l'urine, évacuée par la sonde, qu'il s'agit de centrifuger aussitôt afin d'obtenir le sédiment qui doit de même être examiné le plus tôt possible. S'il arrive que l'urine n'ait pas été examinée dans le plus bref délai, ou que par exemple, la température du laboratoire soit basse, même si les parasites sont présents dans l'urine nous ne pourrions pas les voir. Le froid les immobiliserait et on les prendrait pour des leucocytes.

L'expérience acquise nous a fait changer de tactique pour le dépistage du *Trichomonas* vaginal dans le système urinaire. Primo, nous procédons immédiatement à l'examen de l'urine et secundo, si nous n'avons pas pu identifier le parasite dans le sédiment directement, nous transférons celui-ci sur un milieu de culture, que nous mettons au thermostat à 37 °C, puis examinons après un certain délai. Dans un assez grand nombre de cas nous réussissons de cette manière à dépister le parasite que nous n'avons pas pu trouver dans le sédiment, et qui avait proliféré sur le milieu de culture. C'est pourquoi les résultats de

notre étude différent aussi bien par le nombre des parasites identifiés que par le nombre de cas diagnostiqués.

*Matériel d'étude et procédés* Les cas que nous présentons proviennent de l'Hôpital de Gynécologie et d'Obstétrique de la ville de Belgrade, et sont ceux de 1564 malades examinées, porteuses de Trichomonas vaginal dans l'appareil urogénital. Vu que le présent sujet ne se rapporte qu'aux patientes chez lesquelles le parasite s'est localisé dans l'appareil urinaire c'est à l'étude de celles-ci que nous nous attacherons plus spécialement.

Tableau I

Foyers d'infection dans l'appareil urinaire des femmes porteuses de Trichomonas vaginal

Total des malades soumis à l'examen complémentaire	Foyer unique d'infection	Foyers d'infection de l'appareil urinaire					
		Urètre		Vessie		Distante	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
1564	696	696	44,5	384	24,55	26	1,57

Ce tableau nous apprend qu'au cours d'une période de 1 an et demi sur 1564 porteuses du parasite dans le tractus génital il y en a eu 696 (44,5%) dont l'appareil urinaire était également infecté par le Trichomonas vaginal. Les 696 malades portaient le parasite dans l'urètre, et 384 d'entre elles (24,55%) dans la vessie également. Ce taux élevé d'infection de l'urètre, s'explique par la proximité du méat et de la vulve laquelle chez les femmes infectées se trouve presque toujours enduite de sécrétions louches de sorte que la pénétration du parasite dans le méat de l'urètre en est grandement facilitée. Cependant, l'ascension du parasite jusque dans la vessie est par contre assez difficile à cause de l'urine dont le jet passe à travers l'urètre de haut en bas.

Ainsi le parasite a été dépisté dans la vessie à peine dans la moitié des cas dont l'urètre est infecté. Sur les 696 malades porteuses de Trichomonas vaginal dans l'urètre, il n'y a que 384 cas (24,55%) chez lesquelles le Trichomonas vaginal ait réussi à franchir la barrière la plus puissante, le sphincter de la vessie, et à infecter la vessie.

Il est intéressant de mentionner que sur 384 patientes porteuses du parasite dans la vessie, au premier examen direct du sédiment de l'urine, le Trichomonas a été identifié dans 216 cas (13,8%) seulement, tandis que dans les autres 168 cas, il n'a pu être identifié qu'après ensemencement des milieux de culture. C'est pourquoi nous recom-

mandons dans tous les cas de résultats négatifs concernant le sédiment, de pratiquer des cultures du sédiment sur milieu nutritif. C'est le seul procédé permettant de déterminer exactement si le parasite est localisé dans les voies urinaires.

Quant à la dernière colonne, dans laquelle sont marqués 26 cas (16,7%) appartenant en fait aux 384 dont la vessie était infectée, il s'agit de malades chez lesquelles il y a eu récurrence après traitement de la vessie et que nous avons soumis au cathétérisme des uretères, l'urine de chacune d'elles ayant été examinée après ensemencement du sédiment sur milieu de culture. Ce sont les malades chez lesquelles la présence du parasite a été décelée dans les bassinets rénaux. Ces résultats confirment notre opinion à savoir que dans les récurrences opisthiques, sur tout si la vessie a été infectée, il faut penser à rechercher l'infection même jusque dans les bassinets.

Nous ajouterons que chez un assez grand nombre de patientes cystoscopées nous avons pu constater l'hyperémie du trigone et par fois un œdème bulleux de la muqueuse vésicale.

### *Conclusion*

1 Dans l'étude du problème de la Trichomonase chez la femme il est indispensable, avant le début de tout traitement, de déceler tous les foyers d'infection de l'appareil urogénital.

2 De toute façon il s'agit d'orienter les recherches sur les voies urinaires : urètre, vessie et bassinets.

3 Certains détails techniques de l'examen devront être particulièrement respectés. L'urine devra être prélevée après une rétention d'au moins 8-10 heures avant de prélever les sécrétions urétrales il faut veiller à ce que le voisinage et le méat externe de l'urètre soient soigneusement nettoyés. L'urine devra être examinée aussitôt que possible après avoir été obtenue à la sonde.

4 Pour l'examen au microscope il faut tenir compte de la température ambiante, la pièce devra être chaude, ou le sédiment réchauffé même, car à une température au-dessous de la normale les parasites sont susceptibles de s'immobiliser et d'être pris pour des leucocytes auxquels ils ressemblent le plus.

5 A chaque fois que le résultat de l'examen direct du sédiment se révèle négatif, il faut obligatoirement ensemencer le sédiment sur un milieu de culture correspondant, car c'est le seul moyen de dépister la présence du parasite et de porter un diagnostic exact.

6 Pour toutes les cystites (à l'exception de celles à gonocoques, polybacillaires, etc.) dont le facteur étiologique n'a pas été diagnostiqué, il faut rechercher la présence du *Trichomonas vaginal*.

### *Résumé*

L'auteur présente 1564 malades porteurs de *Trichomonas vaginal* dans l'appareil urogénital. Chez 696 (44,5 %) d'entre elles, le *Trichomonas vaginal* était identifié dans le tractus urinaire. Les 696 patientes étaient porteurs du parasite dans l'urètre, tandis que chez 384 (24,55 %) de ces malades le parasite se trouvait également dans la vessie. Cependant, lorsque après le traitement de la cystite à *Trichomonas* on est trouvé en présence de récidives, ces malades ont été soumises au cathétérisme des uretères et chez 24 d'entre elles (1,67 %) le parasite était détecté dans les hamules.

L'auteur recommande une modification de procédé technique pour le prélèvement et l'examen des sécrétions urétrales et du sédiment de l'urine.

### *Summary*

The author presents 1564 cases having in the urogenital apparatus the parasite *Trichomonas vaginalis*. In 696 (44.5 %) the parasite was found in the urogenital apparatus. All of the 696 patients carried the parasite in the urethra, but 384 (24.55 %) of these 696 had them in the bladder. Nevertheless some cases relapsed after treatment. These cases were submitted to catheterization of the ureters. In 24 of these (1.67 %) the parasite was found in the renal pelvis.

The author advises in his work changes of technique for the taking of material and the examination of urethral secretion as well as that of the urinary sediment.

### *Zusammenfassung*

Von 1564 Patienten wurde bei 696 *Trichomonas vaginalis* im Urogenitalapparat nachgewiesen. Teils fand sich der *Trichomonas* in der Blase oder im Ureter. In 24 Patienten wurde der Parasit im Nierenbecken nachgewiesen.

From the Surgical Service (Urology) and the Department of Pathology  
Cabarrus Memorial Hospital, Concord, North Carolina, U.S.A.

## Senile Urethritis in Women

*L. urétrite sénile chez la femme*

*Die Altersurethritis bei der Frau*

VERNON H. YOUNGBLOOD EDWIN M. TOMLIN AND  
JEROME O. WILLIAMS

Senile urethritis in women is an atrophic lesion due primarily to a deficiency of naturally occurring ovarian hormones. It is characterized clinically by symptoms of frequency urgency urgency incontinence, nocturia, dysuria and dyspareunia. It may also produce lower abdominal pain and low backache. The urethra is observed to be inelastic and hyperemic the mucosa is atrophic and bleeds easily. Vaginal palpation reveals a tender urethra which is frequently rigid and edematous. Senile urethritis is frequently accompanied by eversion of the urethral mucosa and by senile vaginitis. When estrogen replacement therapy is instituted, the symptoms abate and the urethra returns toward normal with an accompanying histologic and cytologic alteration (YOUNGBLOOD et al. DEL-CASTILLO et al.) The cure rate in our hands is in the neighborhood of 90%.

### *Incidence*

While cystitis is the most common infection in the urinary tract, urethritis produces symptoms of lower urinary tract irritation four times as often as cystitis does (CARSON, YOUNGBLOOD).

### *Symptoms*

Except for dyspareunia and the occasional patient who complains of urethral pain, most symptoms present as abnormalities of urination

and have already been referred to. On the other hand, if a postmenopausal woman, who has always voided normally complains of cyclic failure, that is, normal urination followed by signs of bladder failure and then followed by compensation one can be almost sure that senile urethritis is causing urethral obstruction. Dyspareunia has a variety of causes but usually indicates the presence of urethritis (YOUNGBLOOD et al.)

### *Signs*

Senile urethritis and senile vaginitis frequently co-exist, although one may be present without the other. Eversion of the urethral mucosa in postmenopausal women is pathognomonic, but must be differentiated from caruncle. The palpation of a tender urethra on vaginal examination suggests urethritis. Urethroscopy with the foreoblique lens is of tremendous help but not diagnostic. Although some observers have been able to classify types of urethritis by visual observation (GARNES) we have been unable to do so in over 20 000 urethroscopies in women in the past nine years. The urethral mucosa may reveal any finding in the spectrum from minimal hyperemia to marked granularity. Most commonly however the urethral mucosa is a pale and thin structure which bleeds easily. It is observed to be hyperemic and is inelastic to sounding. Nonspecific urethritis is not usually associated with infection in the urethra or bladder and in our experience senile urethritis is seldom associated with infection in the lower urinary tract. Urethritis in women is predominately a manifestation of irritation and not infectious in nature, nevertheless, we are convinced that cystitis and other bacterial infections may have their genesis in lesions of the urethra and bladder neck.

### *Pathology*

The pathologic study of the senile urethra is really the key to the diagnosis. On cut section the lumen of the senile urethra reveals a thin layer of epithelium which is composed predominately of basal, parabasal and intermediate epithelial cells (YOUNGBLOOD et al.). The epithelium lining the lumen of the presenile urethra is considerably thicker and has fewer basal and parabasal cells and more intermediate and mature squamous epithelial cells. Exfoliative cytology study of the senile urethra reveals predominately basal and parabasal cells before treatment, and after treatment the cells become more mature



and consist primarily of stratified squamous epithelial cells. In the normal adult female the urethra is lined by transitional epithelium in the proximal one-third, while the distal two-third is lined by stratified squamous epithelium.

### *Treatment*

The urethra is a derivative of the urogenital sinus and as such retains the capacity to react to ovarian hormones. The treatment is to stimulate epithelial growth and maturity by estrogens. One may give estrogens by mouth, injection, suppositories, or by subcutaneous implantation. We have elected to use the urethral suppository as a total body response is both undesirable and unnecessary in treating this disease. Purestrol urethral suppositories (Eaton Laboratories, Norwich, New York, U.S.A.) contain 0.1 mg. diethylstilbestrol, 0.2% nitrofurazone, and 2% dipiperdon HCl, all in a water dispersible base. The diethylstilbestrol stimulates the urethra, a sex hormone end organ, the nitrofurazone speeds recovery (YOUNGBLOOD *et al.*) and prevents infection from self insertion, and the dipiperdon is a local anesthetic. The vast majority of our over 3000 patients are symptom free in one week, and histologically normal in two weeks. As in all deficiency replacement therapy treatment must continue and usually one suppository per week maintains urethral homeostasis.

### *Summary*

The female urethra is a sex hormone end organ. The health of the urethra in post-menopausal women is to a large extent in direct proportion to its stimulating hormone. We like to compare the urethra in senile urethritis as an electric wire with its insulation nearly worn off. After treatment with estrogenic hormones and the return of the urethra towards normal both histologically and clinically we again like to compare this urethra with an electric wire with its insulation intact.

Exfoliative cytologic methods have been used to establish the presence of atrophic lesions in the urethra which appeared on observation to have senile changes. Following the application of estrogens to the urethra locally cytologic studies have confirmed the return of normal epithelium to the urethra. These cytological changes coincided with relief of urethral symptoms and the appearance of normal findings on urethroscopy.

In over 3000 post-menopausal women treated to date, over 90% have been relieved following treatment with Purestrol urethral suppositories.

### *Résumé*

L'urètre féminin est un organe terminal de l'hormone sexuelle. La santé de l'urètre chez les femmes ménopausées est très souvent en rapport direct avec son hormone.

stimulants. Nous nous plaçons à comparer l'urètre au cours de l'urétrite sénile, à un fil électrique dont l'isolant est presque détruit.

Après traitement par des hormones oestrogènes et le retour de l'urètre à la normale tant du point de vue histologique que du point de vue clinique, nous nous plaçons de nouveau à comparer cet urètre à un fil électrique dont l'isolant serait intact.

Des méthodes cytologiques exfoliatives ont été utilisées pour établir l'existence de lésions atrophiques dans l'urètre semblant présenter à l'examen des changements séniles.

À la suite de l'application locale d'oestrogènes, des études cytologiques ont confirmé le retour d'un épithélium normal. Ces changements cytologiques coïncident avec la cessation des symptômes urétraux et des observations uréthroscopiques normales.

Sur un total de plus de 3000 femmes ménopausées, plus de 90 % ont été soulagées à la suite du traitement par des suppositoires urétraux de Premestrol.

### *Zusammenfassung*

Die Gesundheit der Urethra bei Frauen in der Postmenopause ist weitgehend abhängig von der Stimulation der Sexualhormone. Mithilfe der Cytologie konnten Abwehrveränderungen in der Urethra nachgewiesen werden. Nach lokaler Oestrogenbehandlung der Urethra fand sich wiederum normales Epithel. Dieser Befund entspricht gleichzeitig der Beschwerdefreiheit von Urethrasymptomen.

Department of Obstetrics and Gynecology  
Methodist Hospital, Brooklyn, New York

## **Hemophilus vaginalis et les vaginites non spécifiques**

*Hemophilus vaginalis and Nonspecific Vaginitis*

*Hemophilus vaginalis und unspezifischen Vaginitis*

ANDRÉ HELTAI

*Hemophilus vaginalis*, microorganisme qui a été incriminé par GARDNER ET DUKES en 1955 comme l'agent causal des infections vaginales «non spécifiques» a été décrit par LÉOPOLD en 1953. Ce dernier l'a isolé de l'urine des hommes et des cois utérins des femmes. D'autres investigateurs (RAY GARDNER et coll.) ont essayé de confirmer les résultats obtenus par GARDNER ET DUKES avec plus ou moins de succès. Certains auteurs (GARDNER et coll. DEAINO) ont essayé de classer ce germe, mais certains chercheurs (BREWER et coll.) nient l'existence de cet organisme comme une entité unique et doutent de son rôle pathogène. Il existe donc à ce sujet une controverse dans la littérature médicale des dernières années.

Nous avons entrepris cette étude afin de faire une évaluation du rôle joué par ce microorganisme Gram négatif et anaérobie dans l'étiologie des vaginites classées jusqu'ici comme «non spécifiques». Les méthodes de laboratoire que nous avons employées suivent celles indiquées par GARDNER ET DUKES pour déterminer la présence ou l'absence d'*Hemophilus vaginalis*. Nous avons aussi essayé de déterminer d'après les résultats obtenus si *Hemophilus vaginalis* lorsqu'il a été décelé fut le seul microorganisme responsable des signes et symptômes de cette maladie.

En même temps en vue des succès obtenus par d'autres chercheurs avec l'association de trois sulfamidés en forme d'une crème\* dans le

---

Triptic Sulfu Cream, Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan, New Jersey

traitement des vaginites «non spécifiques» nous avons fait l'évaluation d'une nouvelle forme de thérapeutique vaginale à trois sulfamidés au cours de cette recherche.

### Méthodologie

Cent vingt sept malades de la clinique gynécologique et obstétricale du Methodist Hospital à Brooklyn, New York, furent choisies pour cette étude.

Ces 127 cas furent choisis parmi les malades qui se plaignaient de pertes vaginales, de démangeaisons et de sensations de brûlure. Afin d'éliminer des conditions pathologiques du corps utérin ou des annexes, ces malades subirent un examen gynécologique détaillé. Toutes ces malades présentaient un ou plusieurs des signes suivants: pertes vaginales, érosion du col utérin, endocervicite ou évidence indiquant la présence d'une vaginite ou de prurit.

Le diagnostic d'une infection vaginale dépendait d'un examen clinique et microbiologique. On a choisi seulement les 127 malades chez lesquelles on a exclu la présence du *Trichomonas vaginalis* par la méthode de la goutte suspendue. Les spécimens pour l'examen bactériologique furent obtenus en prenant un frottis du fornix postérieur pour coloration par la méthode de Gram. Deux tampons mouillés furent employés pour prélever les spécimens pour cultures et furent placés dans des tubes à essai stériles. Ce matériel fut envoyé aux laboratoires de l'hôpital. Les spécimens furent transférés des tubes d'essai dans du bouillon de thioglycolate de Bacterana sans indicateur. Deux plaques de gélose au sang furent inoculées: l'une d'elles fut placée à l'intérieur d'un bocal de bougie à gaz carbonique, tandis que l'autre fut incubée aérobiequement. Toutes les cultures furent incubées à 37° C pendant une période de 48 heures. On fit des prélèvements des parois latérales du vagin ou des endroits douteux et on les inocula dans des ampoules contenant le milieu de Nickerson afin d'éliminer la possibilité de la présence du genre *Candida*.

Les frottis furent examinés pour la flore bactérienne par coloration Gram avant et après les cultures. Les petits bacilles Gram-négatifs anaérobies, qu'on ne retrouvait pas sur les cultures aérobies furent considérés comme étant *Hemophilus vaginalis*, puisqu'ils répondaient aux critères présentés par GARDNER et DUKES. Les *Staphylocoques* furent classifiés selon la formation de pigment sur l'agar nutritif. Les *Streptocoques* furent classifiés selon leurs réactions sur la gélose au

sang ou bien leur croissance dans le milieu de Brewer. Les bacilles aérobies furent inoculés dans un milieu de Endo pour identification préliminaire, et examinés plus en détail, selon la nécessité.

Lorsque le spécimen diagnostique pour l'examen microbiologique fut obtenu, toutes les malades choisies pour cette étude reçurent 20 comprimés vaginaux. Chaque comprimé contenait du sulfathiazol, de la sulfacétamide et de la N<sup>1</sup>benzoyl-sulfanilamide\*. On prescrivit à chaque malade l'emploi d'un comprimé vaginal chaque matin et chaque soir pendant une durée de 10 jours, et cela même pendant la durée des périodes menstruelles. Des lavements vaginaux furent interdits pendant le traitement. Les malades devaient revenir pour une nouvelle visite 14 jours après le commencement du traitement, c'est à-dire 4 jours après l'insertion du dernier comprimé vaginal.

Au cours de cette seconde visite on a interrogé les malades sur leurs symptômes et leurs réactions envers les comprimés vaginaux. Un frottis pour coloration Gram et des prélèvements pour cultures furent obtenus d'une manière identique à celle de la première visite. Les examens de laboratoire sur ces échantillons furent aussi identiques à ceux indiqués plus haut. Un examen gynécologique complet fut répété à cette visite et l'aspect du vagin et du col utérin fut observé et noté.

### Résultats

Des 127 malades seulement 90 sont revenues pour la seconde visite. Nous n'avons donc pas pris en considération les 37 autres pour l'évaluation des comprimés vaginaux.

Une grande variété de microorganismes a été trouvée dans la flore vaginale des 127 malades. Un total de 218 cultures révéla la présence d'un ou de plusieurs des germes suivants

Staphylocoque albus	Streptocoques hémolytiques du type alpha
Staphylocoque aureus	et bêta
Streptocoques (aérobie)	Diphthéroïdes
Streptocoques non hémolytiques	Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa	Proteus vulgaris

On a retrouvé un petit bacille Gram négatif dans 30 cultures et toujours en association avec d'autres microorganismes. Ce germe correspondait à la description de GARDNER ET DUKES d'*Hemophilus*

\* Les comprimés contenant trois sulfamidés ont été mis à notre disposition par Ortho Research Foundation, Raritan, New Jersey

vaginalis, et fut isolé par la technique de culture anaérobie dans un milieu d'acide carbonique. A aucun moment Hemophilus vaginalis ne fut le seul organisme présent dans le vagin et par conséquent il n'a pas été isolé en culture pure. Le germe Candida fut présent dans 31 cultures, et aussi fut toujours associé avec d'autres microorganismes.

La réponse au traitement avec les comprimés vaginaux dans les 90 malades qui sont revenues pour la seconde visite est présentée dans le Tableau I. Ces résultats ont été obtenus après un traitement de 10 jours, en employant les trois sulfamidés en comprimés vaginaux.

*Tableau I*  
Résultats symptomatiques du traitement

Résultats	Nombre de cas	%	
Disparition complète des symptômes et des pertes	44	48,8	
Amélioration considérable des symptômes et des pertes	28	31,2	
	Total	72	80,0
Sans changement	18	20,0	

Une érosion du col utérin était présente dans 22 des 90 cas. La réponse au traitement est présentée dans le Tableau II.

*Tableau II*  
Effet du traitement sur les érosions

Résultats	Nombre de cas	%	
Disparition de l'érosion cervicale	14	63,6	
Amélioration considérable de l'érosion cervicale	2	9,1	
	Total	16	72,7
Persistance de l'érosion cervicale	6	27,3	

Dans 2 cas, une érosion cervicale est apparue après le traitement.

#### *Analyse statistique*

1 Le Tableau III montre la classification des malades selon la fréquence de Hemophilus vaginalis avant et après le traitement et la

réponse clinique à la thérapie. Dans ce tableau le groupe No 1 représente les malades dans lesquelles *Hemophilus vaginalis* était présent avant et après le traitement. Le groupe No 2 représente les malades chez lesquelles *Hemophilus vaginalis* était présent avant le traitement mais n'a pu être démontré après le traitement. Chez les malades du groupe No 3 *Hemophilus vaginalis* n'a pas été démontré avant le traitement, mais a pu être démontré après le traitement. Toutes les malades chez lesquelles *Hemophilus vaginalis* n'a pas pu être démontré ni avant ni après le traitement, furent comprises dans le groupe No 4.

Tableau III

Résultats du traitement en relation avec la présence du *Hemophilus vaginalis*

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Total
Amélioration	4	11	8	49	72
Pas d'amélioration	1	2	4	11	18
	5	13	12	60	90

En appliquant l'épreuve de signification du chi-quarré on note que la classification ci-dessus du variable de *Hemophilus vaginalis* envers l'amélioration est indépendante. En d'autres termes, il n'y a pas de relation entre l'amélioration (ou l'absence de l'amélioration) et la présence ou absence d'*Hemophilus vaginalis*.

2 On observe la plus grande différence dans les proportions dans le groupe No 3.

L'équation  $P_1 = \frac{8}{72} = .11$  démontre la proportion des malades améliorées qui n'ont pas révélé le *Hemophilus vaginalis* avant le traitement, mais chez lesquelles sa présence fut démontrée après le traitement.

$P_2 = \frac{4}{18} = .22$  démontre la proportion des malades non améliorées dans la même catégorie.

La différence entre ces deux proportions n'est pas significative, d'après la calcul par la computation du t-épreuve.

3 La présence ou l'absence de certains types de microorganismes avant et après traitement chez les malades ayant des pertes légères moyennes ou marquées parut se présenter d'une façon quelconque

On ne pouvait déceler des différences quand certains types de germes furent présents ou absents dans les groupes améliorés ou non-améliorés.

### *Commentaires*

Les résultats de cette étude indiquent qu'il faut considérer dans les vaginites non-spécifiques une variété de microorganismes, puisqu'on les a trouvés dans les cultures vaginales aussi bien avant qu'après le traitement. La simple présence d'un microorganisme dans la flore vaginale n'indique pas nécessairement qu'il s'agit de l'agent étiologique de la vaginite, des pertes ou de l'érosion cervicale. Ce point est bien illustré par quelques cas dans lesquels nous avons obtenu un résultat satisfaisant avec le traitement en ce qui concerne les symptômes et les résultats cliniques mais chez lesquels les cultures démontraient d'une manière constante la présence d'un ou de plusieurs microorganismes.

*Hemophilus vaginalis* n'était jamais présent seul, mais était toujours associé à d'autres microorganismes. Dans 3 cas, il était présent avant et après le traitement, bien que ces malades fussent asymptomatiques après la thérapeutique. On l'a retrouvé après le traitement dans 12 cas chez lesquels on ne pouvait pas le démontrer auparavant. Dans 8 de ces cas la vaginite non-spécifique de ces malades a réagi favorablement à la thérapeutique du point de vue symptomatique et clinique.

La présence de ces germes dans le vagin ne semble pas être plus significative que la présence d'un grand nombre d'autres organismes qu'on observe dans les vaginites non-spécifiques. Certainement, nos résultats ne confirment pas leur rôle comme agent étiologique de cette maladie.

La réponse à la thérapeutique n'était pas liée à la présence d'un organisme spécifique, au nombre d'un microorganisme quelconque, ou au type du groupement. En conséquence, nous avons l'impression que dans les vaginites non-spécifiques il n'est pas nécessaire de prélever des cultures de la flore vaginale afin d'établir l'identité du microorganisme qu'on pense être responsable des symptômes cliniques. Ce procédé doit être réservé uniquement pour les travaux de recherches.

Les résultats satisfaisants obtenus avec les nouveaux comprimés contenant les trois sulfamudés mentionnés plus haut, suggèrent qu'ils seront une addition utile à notre formulaire gynécologique. Ces com-



primés furent acceptés facilement par toutes les malades. L'emploi en est facile et ils se dissolvent rapidement. Les pertes vaginales furent contrôlées rapidement et les érosions cervicales furent guéries dans un pourcentage élevé des malades.

### Résumé

1 Les résultats de cette investigation démontrent clairement la présence dans la flore vaginale d'un bacille Gram-négatif se conformant à la description d'*Hemophilus vaginalis*.

2° Cet organisme n'a pu être isolé en culture pure, mais : toujours été associé avec un ou plusieurs germes.

3 On n'a pas trouvé de données pour suggérer qu'*Hemophilus vaginalis* soit l'agent étiologique des vaginites non-spécifiques.

4° Une nouvelle forme de thérapeutique à trois sulfamides fut employée et les résultats obtenus furent satisfaisants.

### Summary

(1) The results of this investigation clearly show the presence in the vaginal flora of a gram-negative organism answering to the description of *Hemophilus vaginalis*.

(2) Attempts to isolate the organism in pure culture were unsuccessful, as it was always accompanied by one or more other organisms.

(3) No evidence was found that would suggest that *Hemophilus vaginalis* is the etiologic agent of non-specific vaginitis.

(4) A new type of trisulfamido therapy was used and gave satisfactory results.

### Zusammenfassung

Versuche, den Mikroorganismus in einer Kultur zu züchten, waren erfolglos, da immer mehrere andere Mikroorganismen mitwuchsen! Kein Beweis dafür wurde gefunden, daß *Hemophilus vaginalis* als Ursache einer unspezifischen Vaginitis anzusehen ist. Mit einer neuen Art von Trisulfamidtherapie wurden befriedigende Resultate erzielt.

## Is Trichomonal Infestation a Venereal Disease?

L'infestation à trichomonas est-elle une maladie vénérienne?

Ist die Trichomonas eine venerische Erkrankung?

R. D. CATERALL\* AND C. S. NICOL\*\* Leeds (England)

The evidence that trichomonas vaginalis infestations are transmitted by sexual intercourse in the majority of cases has been reviewed by TRUSSELL (1947). He argued that the organism has its commonest habitat in the vagina which suggests that it may be implanted by coitus. Many examples of cases where both sexual partners have been infected and in whom the onset of symptoms in one of them dated from coitus with the other have been reported in the literature. The age at which infestations occurred most commonly was suggestive of a venereal transmission. The condition was uncommon amongst children and virgins but most common between the ages of 16 and 35 years, which is usually the period of greatest sexual activity. TRUSSELL pointed out that the disease is twice as common in negro women as in whites in the United States of America, and, although this has been attributed to poor hygienic habits, it could equally well be explained by greater sexual promiscuity. The frequent association of gonococci and trichomonads in the same patient suggested sexual intercourse as a means of transmission. KING, MASCALL AND PRICE (1936) were the first to point out the frequent association of the two diseases. GREENELATT (1945) found 66% of 127 prostitutes examined to have *T. vaginalis* and 62.5% of another group of women with gonorrhoea to be also infected with the parasite. KING AND GALLAGHER (1946) found *T. vaginalis* in 30 out of 51 female patients with gonorrhoea.

\* Physician-in-Charge, Department of Venereology The General Infirmary Leeds, England.

\*\* Physician-in-Charge, Departments of Venereology St. Thomas' Hospital and St. Bartholomew's Hospital, London, England.

TRUSSELL also pointed out that the increased incidence of infection in pregnant women suggested that infection might be favoured by the unprotected sexual act. Some authors have suggested that the routine use of chemical contraceptives gave some protection against infection. STEIN (1943) believed that trichomonal and mycotic infections were rare amongst women who used acid jellies for contraception. WESSELS (1943) after investigating the records of 1471 patients who practised contraception, was impressed by the low incidence of vaginitis.

At the First International Symposium on Trichomonal Infections held at Rheims in May 1957 it was agreed by the majority of the delegates that human trichomoniasis was a disease that was usually transmitted by sexual intercourse, that it was widespread throughout the world, and that the frequency of the condition was probably increasing.

However the possibility of transmission of the parasite by other means has been suggested by several authors and cannot always be excluded. Instances have been reported of infection in members of the same family for example, of the mother and the female infant. BRADY AND REID (1942) observed vaginal infection in a woman and in her five weeks old baby. TRUSSELL, WILSON, LONGWELL AND LAUGHLIN (1942) examined 41 babies of women infected with *T. vaginalis* and found that 2 babies (4.8%) were infected. They suggested that female babies may become infected from their mothers during birth.

MCCULLAGH (1953) thought that infection was frequently transmitted by contaminated lavatory seats but he gave no evidence to support this view. WHITTINGTON (1957) carried out experiments on the possibility of infection being transmitted in this way. She showed that *T. vaginalis* can survive for some time on lavatory seats and is sometimes deposited on the seat by infected patients. The possibility of accidental infection by this means may therefore exist in some cases.

LANCELEY AND McENTEGART (1953) regarded trichomoniasis as a venereal disease in the majority of cases but believed that there was evidence to suggest that some infections were accidental and warned against careless technique in vaginal examinations because believed that infection could be spread by this means.

Other possible sources of infection which have been suggested include douche nozzles, enema syringes, towels, underwear

sanitary towels and surgical instruments. Transmission by these means has never been proved.

Some investigators have regarded the intestine as the source of infection, believing that intestinal trichomonads could become adapted to the vagina. There is, however, no evidence that they can be successfully established in the human vagina (STARLER, FEO AND RAKOFF 1940). Nor is there any positive evidence to suggest that oral trichomonads will produce vaginal disease. The majority opinion at the First International Symposium on Trichomonal Infestations at Rheims in 1957 rejected the view that contamination occurred from alimentary or animal origins.

Finally it has been suggested that infection might be acquired by drinking infected water or eating infected food, or that it can be transmitted in swimming pools or baths by infected water. Little or no positive evidence has been produced to support these views and the balance of probability seems to be against such methods of transmission.

To summarize, therefore, the published evidence suggests that the most frequent method of transmission of *T. vaginalis* is by the sexual act, although in a small proportion of cases infection may be acquired by other means.

*The Present Investigation.* The object of this communication is to present further evidence in support of the belief that *T. vaginalis* infections are usually venereally transmitted.

The patients to be described all attended the departments for venereal diseases at three large London teaching hospitals, the London Hospital, St. Thomas's Hospital and St. Bartholomew's Hospital. Each patient was thoroughly examined for evidence of genital infection by clinical and bacteriological methods and for evidence of other disease by physical examination. *T. vaginalis* was looked for in wet smears of the urethral or vaginal secretions using the 1/12th inch objective of the microscope with either normal or dark ground illumination. Cultures, using the medium described by FERNBERG AND WHITTINGTON (1957) were also performed in the majority of cases. In a small number of the patients the centrifuged deposit of urine was also examined microscopically for trichomonads.

*Results.* This is an analysis of 56 male patients with *T. vaginalis* urethritis, whose female sexual contacts were available for examination, making a total of 112 patients. The patients in the series were selected in the sense that the male patients were seen first and diagnosed as

having urethritis caused by *T. vaginalis*. Their female sexual partners were then requested to attend for examination and were all found to have *T. vaginalis* vaginitis. Thus, *trichomonas vaginalis* was demonstrated in both partners in 56 couples, who admitted to sexual intercourse together.

Thirty of the couples attended the London Hospital, 23 couples St. Thomas's Hospital and 3 St. Bartholomew's Hospital.

The average age of the male patients was 33 years, and of the female patients 24 years. Thirty of the female patients stated that they were the wives of their sexual partners and 24 said that they were friends. In 2 cases the liaison was described as casual and intercourse was said to have occurred on one occasion only.

Only 2 of the couples stated that they regularly used chemical contraceptives and in both cases these were used in association with an occlusive diaphragm. Six couples claimed that they always used a condom and that intercourse had not taken place without it. The remaining 48 couples either took no precautions at all or used various methods of contraception on isolated occasions only.

Five of the female patients stated that they were virgins until they had intercourse with their present partners. All 5 of the men concerned admitted to previous sexual experience. The 5 women all stated that they had symptoms from their infestation and that these came on from 5 to 28 days after their first intercourse.

In 6 of the couples gonococcal urethritis or cervicitis was found to be present in addition to the infestation with *T. vaginalis*. Five male patients were subsequently found to have strictures of the urethra when urethroscopy was performed as part of the tests of cure. All 5 of the patients were attending the London Hospital and it is interesting and instructive that it was only at that hospital that urethroscopy formed part of the routine tests of cure.

The male patients were all treated with posterior irrigations with either a 1 in 8000 solution of oxycyanide of mercury or potassium permanganate or a 1 in 10,000 solution of dequalinium chloride (Dequadin). The female patients were treated with acetarsol vaginal pessaries, using 2 pessaries each night for 14 successive nights. Abstinence from sexual intercourse was advised in all cases. No attempt has been made to assess the results of treatment owing to the high default rate and the inadequate period of follow up in many of the couples.

*Discussion.* Many authors have, in the past, considered *trichomonas vaginalis* as a venereal disease (BAUER, CHAPPAZ, DUREL, KEUTEL AND TADSELL). Many but by no means all, make a practice of investigating the sexual partners of patients infected with *T. vaginalis*. One of the reasons for neglecting to do so may be the difficulty in demonstrating the parasite in male patients, who are contacts of women with *trichomonas vaginalis* at a single examination. However with improved diagnostic facilities and techniques it is being found more often in male patients.

The parasite is undoubtedly one of the causes of nongonococcal urethritis but it may be present in the male urethra without causing symptoms or signs, or a mild urethral discharge may be overlooked by the patient. WHITTINGTON (1957) and NICOL (1958) have demonstrated that the routine use of cultural methods, using the FENNERG-WHITTINGTON medium, increased the number of cases of trichomonal urethritis diagnosed in a venereal disease clinic and recommended this method as a routine aid to diagnosis. The examination of an early morning "scrape" from the urethral wall, and the investigation of the centrifuged deposit of urine are also likely to increase the number of positive cases.

From the evidence presented in this paper it seems reasonable to conclude that trichomonas vaginalis infestations are venereally transmitted in the majority of cases. It is probable that infection in some cases arises from other sources, just as authentic cases of syphilis and gonorrhoea acquired in a nonvenereal manner are well known. If it is accepted that the condition is a venereal disease, the sexual partners of all patients with *T. vaginalis* infections should be examined, and, if necessary treated. Sexual intercourse should be prohibited until the parasite has been eradicated from the genital tract of both partners. These measures may lead to some improvement in the unsatisfactory results at present obtained with the various forms of treatment.

Table I

56 Couples Infected with *Trichomonas vaginalis*

Males with trichomonal urethritis	56
Female consorts with trichomonal vaginitis	56
Total Patients	112

We should like to thank Mr. ANTHONY KINGS for allowing us to publish details of patients under his care and for his help and advice in preparing this paper.

### Summary

(1) *Trichomonas vaginalis* was demonstrated in the female sexual partners of 56 males with *T. vaginalis* urethritis.

(2) The evidence that *Trichomonas vaginalis* causes venereal infection is reviewed and it is suggested that the evidence presented further supports this theory.

(3) Patients with *T. vaginalis* infections should be referred to venereal disease clinics so that the necessary history of sexual contacts can be obtained. These contacts can then be traced, examined and treated if they are found to be infected with *Trichomonas vaginalis*.

(4) Sexual intercourse should be prohibited until *T. vaginalis* is eradicated from the genital tracts of both partners.

### Résumé

1 L'existence du trichomonas vaginalis fut montrée chez les partenaires féminins de 56 malades de sexe masculin atteints d'urétrite à trichomonas.

2° La possibilité que l'infection vénérienne est causée par le trichomonas vaginalis est examinée et il apparaît aux auteurs que les preuves apportées ultérieurement viennent à l'appui de cette théorie.

3 Les malades atteints d'infection à trichomonas devraient être envoyés à des cliniques spécialisées dans le traitement des maladies vénériennes, afin d'obtenir l'historique indispensable des contacts sexuels. Les partenaires peuvent alors être retrouvés, examinés et soignés s'ils sont porteurs de trichomonas vaginalis.

4° Les rapports sexuels devraient être interdits jusqu'à disparition complète des trichomonas des systèmes génitaux des deux partenaires.

### Zusammenfassung

Die *Trichomonas vaginalis* konnte bei den weiblichen Partnerinnen von 56 Männern, die mit *Trichomonas* infiziert waren, nachgewiesen werden. Patienten mit *Trichomonas vaginalis* sollten an Kliniken für venerische Krankheiten überwiesen werden. Die sexuelle Beziehung sollte vermieden werden, bis die *Trichomonas vaginalis* bei beiden Partnern verschwunden ist.

## **Essais cliniques sur la trichomonose des partenaires des femmes infectées**

**Clinical Examinations of the Partners of Women with Trichomonas**  
**Klinische Untersuchungen über die Trichomonas bei Partnern von**  
**infizierten Frauen**

P. BERTRAND ET J. LEULIER, Reims (France)

Si la Trichomonose masculine a fait l'objet de publications déjà anciennes (REBA en 1931 MAGATH en 1933 SMITH en 1933 STÜHLER en 1933 ALLEN-JENSEN-WOOD en 1935 DRUMMOND en 1936) c'est depuis ces cinq dernières années et surtout à la suite du symposium international de Reims en 1957 que cette cause de récurrence des vaginites a été bien mise en évidence et reconnue.

L'objet de cette communication n'est pas de refaire une étude complète de la question mais d'apporter une nouvelle statistique recueillie dans notre clientèle privée depuis un an.

Notre étude porte sur 23 cas de femmes atteintes de vaginite à *Trichomonas* dont nous avons pu examiner les partenaires.

A ces 23 cas nous pensons pouvoir en ajouter quatre autres absolument indiscutables à notre avis.

- Mademoiselle G présente en décembre 1958 une vaginite à *Trichomonas* rapidement guérie et négativée pendant 2 mois. Son partenaire refuse de se faire examiner et la cliente reprend alors sa vie sexuelle interrompue depuis le début du traitement et revient 8 jours après le premier rapport avec une rechute totale.

- Madame S traitée pour des troubles menstruels sans gravité à eu un rapport extraconjugal le 20 mai dernier et revient à la consultation le 27 avec une importante vaginite à *Trichomonas*.

- Madame L. fait une vaginite à *Trichomonas* à peu près une fois par an, à l'occasion d'un voyage à Paris où elle retrouve un ami



d'enfance, colonial, qui revient en vacances dans la capitale à cette époque (juillet 1957-avril 1958-juin 1959)

- Mademoiselle J est soignée en février 1955 pour une vaginite à *Trichomonas*. Son fiancé refuse l'examen. En août 1955 à la suite d'un rapport (l'abstinence avait été totale de février à août) nouvelle atteinte, guérison et départ du fiancé. En août 1958 reprise des rapports au retour de celui-ci et nouvelle rechute.

*Sur les 27 observations récentes nous avons trouvé 20 cas d'atteinte masculine soit environ 74 %*

Le nombre de partenaires examinés est relativement bas pour deux raisons.

La première est due au fait qu'il n'est pas toujours facile de faire comprendre à un homme qui n'assiste généralement pas à la consultation et qui d'autre part ne présente aucun malaise génito-urinaire, de consentir à subir un examen qui n'est pas tellement agréable.

Notre chiffre de positivité est beaucoup plus élevé que la majorité de ceux jusqu'à présents cités par les différents auteurs. Nous pensons que ceci est dû au fait que pour retrouver la *Trichomonas* masculine il faut être extrêmement minutieux et avoir un protocole très rigoureux.

### *Technique*

L'examen est pratiqué le matin avant la première miction. Nous pensons que c'est un point capital. Nous effectuons alors les trois examens suivants et dans l'ordre

- 1 Urétral.
- 2 Urines du 1<sup>er</sup> jet (sédiments)
- 3 Sperme.

Ces trois prélèvements sont tout d'abord examinés à l'état frais entre lame et lamelle. De cette façon nous n'avons jamais pu retrouver de *Trichomonas* dans le sperme car on est trop gêné par les spermatozoïdes qui, par leurs mouvements, font remuer tout ce qui se trouve autour d'eux.

Dans un deuxième temps les prélèvements sont examinés après coloration au MAY-GRUNWALD-GIESSA. Il faut bien savoir que l'aspect des *Trichomonas* est totalement différent dans le sperme de ce qu'il est dans le vagin. Il apparaît beaucoup plus stylisé avec un cytoplasme très pâle, un noyau rose. On voit rarement le blépharoplaste, l'axostyle et les flagelles.

Enfin le reste du prélèvement est ensemencé dans quatre milieux de culture spéciaux

Milieu de ROIRON.

Milieu S.T.S.

Milieu TRICHOSOL.

Milieu personnel mis au point avec le Dr CHAPPAL.

*Lorsque ces différents examens sont tous négatifs nous les renouvelons par deux fois à quinze jours d'intervalle environ. Ce n'est qu'après ces trois séries d'examen que nous affirmons que le partenaire est indemne*

### Résultat

Le tableau suivant montre dans quelle proportion sont atteints les différents étages de l'arbre génito-urinaire masculin. N'y apparaissent naturellement que 16 cas puisque les 4 cas cités plus haut comme indiscutables ne nous permettent pas de dire où se trouvait le foyer d'infestation.

	Utrine	Urine	Sperme
Nombre de cas positifs	9	4	14
Pourcentage	56,25 %	21 %	87,5 %

Ce tableau montre la fréquence avec laquelle la prostate ou les vésicules séminales sont infestées par le *Trichomonas* puisque nous y retrouvons ce parasite dans les 9/10 des cas.

Par contre il semble que nous soyons en contradiction assez nette avec certains auteurs en ce qui concerne les urines. Peut-être cela tient-il à une faute dans notre technique d'examen des urines.

Nous obtenons naturellement un pourcentage total supérieur à cent car dans beaucoup d'observations plusieurs étages sont infestés simultanément — est pourquoi nous avons dressé le tableau suivant qui montre bien ce fait et laisse toujours apparaître l'influence de la prostate.

	U	V		U+V	U+P	V+P	U+V+P
Nombre de cas positifs	1	0	7	1	4	0	3
Pourcentage	6,25	0	43,75	6,25	25	0	18,75
	50 %			50 %			

U Utrine V Urines P Sperme.

### Traitement

Pour terminer nous voudrions dire quelques mots de notre

thérapeutique. La première remarque qui s'impose est la durée de ce traitement. Nombreux sont les malades qu'il a fallu traiter pendant plusieurs mois.

Nous leur demandons de n'avoir aucun rapport sans préservatif pendant toute la durée du traitement et tant que les deux partenaires ne sont pas absolument négativés pendant deux mois consécutifs environ.

Notre thérapeutique est simple et consiste à donner 9 dragées à 20 000 unités de Trichomycine et 3 comprimés à 25 cg de Stovarsol par jour pendant 3 semaines. Après ce traitement on refait un examen biologique. On renouvelle ainsi les cures thérapeutiques jusqu'à la disparition totale et définitive du parasite dans trois prélèvements successifs.

En utilisant cette technique nous n'avons eu aucun échec et nous avons toujours permis au couple de reprendre une vie sexuelle normale. Mais nous sommes cependant obligé de constater que le traitement est long et coûteux.

Aussi souhaitons nous que les Urologues nous aident avec tous leurs moyens à lutter contre cette Trichomonase masculine aide qui nous permettrait de guérir nos Trichomonases féminines avec beaucoup plus de rapidité.

### *Résumé*

Les auteurs ont examiné les partenaires de 27 femmes atteintes de vaginites à Trichomonas: sur ces 27 partenaires 20 étaient infectés soit 74%. Ils exposent leur technique qui leur permet de constater que le repaire le plus fréquent était la prostate (90% environ).

Enfin ils exposent très brièvement leur thérapeutique qui est une association de Trichomycine et d'Arénic.

### *Summary*

The authors examined the mates of 27 females with trichomonas vaginalis. Of these mates, 20 or 74%, were infected. The authors describe the technique which enabled them to determine that the most frequent seat of the infection was the prostate (about 90% of the cases).

Finally they give brief outline of their therapy which is based on the combined use of trichomycin and arenic.

### *Zusammenfassung*

Die Autoren untersuchen die Männer von 27 Frauen, wobei 20 mit Trichomonas infiziert waren. Die Autoren beschreiben die Technik, welche ermöglichte festzustellen, daß die häufigste Infektionsquelle die Prostata war. Das Behandlungserfolg beruht im Prinzip auf Trichomycin und Arénic.

## Conjugal Trichomoniasis

*La trichomonose conjugale*

*Die eheliche Trichomonose*

B. H. KEAR\* New York, N. Y., USA

During the past decade, there has been expanding recognition that *Trichomonas vaginalis* not only may produce acute and chronic vaginitis, but also may be responsible for urethritis, cystitis, and pyelitis in the female and urethritis, prostatitis and cystitis in the male. In other papers to be presented at this Symposium, the venereal character of trichomoniasis will be discussed at length. I would like to present to you the clinical pattern of the infection as observed in husbands and wives - called by some "ping pong" infection although the term conjugal trichomoniasis seems preferable.

### Case Report

The first episode began in 1955 when the wife developed an acute vaginitis which was diagnosed as trichomoniasis and was treated with vaginal suppositories and douches. Concurrently the husband noted mild urethritis and balanitis which cleared spontaneously after ten days. Early in 1957 the trichomoniasis in the wife recurred. No symptoms developed in the husband. Late in 1957 the vaginitis appeared again and simultaneously the husband became ill, this time with prostatitis. Gram negative organisms were cultured and he was treated with antibiotics.

During the next two years, the wife had frequent recurrences of trichomonal vaginitis and the husband developed two more attacks of prostatitis with urethritis. Several different kinds of vaginal suppositories were used to treat the wife. The husband, who is a distinguished physician, was seen by qualified urologists and received many types of treatment. No one suspected that his infection might be due to *T. vaginalis*.

In 1959 it was suggested to the physician, who again was suffering with urethritis, that an investigation for *T. vaginalis* should be instituted. He submitted several urine specimens and cultures of the urethra were taken. On the third day these were declared

---

\*Associate Professor of Clinical Medicine (Tropical Medicine), Cornell University Medical College, New York.

negative, but fortunately the culture tubes were examined again on the fifth day and were positive for *T. vaginalis*. Treatment along the lines to be discussed in a few minutes was successful.

Although trichomoniasis is considered by many to be a simple and unimportant disease, this is true only to those who are not infected. The psychosexual trauma to the physician and his wife during the past five years was enormous. Unfortunately the case just cited is not unique. From a study of twenty-two of such cases the following syndrome of conjugal trichomoniasis has emerged.

*In the female* the pattern is recurring *T. vaginalis* vaginitis, severe or mild, obvious or occult. In the records of these patients is frequent mention of "bacterial" cystitis, pyelitis, "monilia" infection, cervicitis and other infections of the urogenital system. Occasionally the patient is completely asymptomatic.

*In the male*, urethritis, balanitis, prostaticitis and cystitis, any or all, frequent or rare, associated with or independent of attacks in the wife are observed. The roster of incorrect etiologic diagnoses is large, but the most frequent are non-specific urethritis and bacterial prostaticitis.

### Diagnosis

We have come to depend completely on culture techniques. In the female, three cultures are generally made. Material is obtained (1) by vaginal swabbing, (2) by urethral stripping or expression, and (3) from urinary sediment following centrifugation.

In the male, (1) urinary sediment, (2) urethral discharge or mucosal swab and (3) prostatic fluid are the three elements cultured. Any of the standard culture methods for trichomoniasis is satisfactory. A most important observation is that in many males and in some females the cultures do not become positive for several days. Observations on the second, third, fifth and seventh days are advised.

### Treatment

In the female, local therapy of trichomoniasis has been disappointing and since urethral trichomoniasis is an almost invariable companion of vaginal infection, a reason for therapeutic failure is obvious. In the male, local therapy with or without archaic prostatic massage is impractical and unsuccessful. Because of these theoretical and practical considerations, we have used several preparations systemically with some success. Within the year we shall report statistically on results of treatment of conjugal partners infected with *T. vaginalis*.

The most valuable drug in our studies has been carbarsone (P ureido-benzene-arsonic acid). When husband and wife were treated

concurrently the results were most gratifying. In the female, 250 mg of carbarsone used systemically three times daily relieved symptoms in 24 to 48 hours. Vaginal suppositories were used simultaneously. In the husband, the urethritis and prostatitis subsided dramatically and cultures became negative when 250 mg four times daily were administered for ten days. No efforts at local treatment were made in the male. Sexual abstinence or the use of a condom was mandatory until cure was effected in both partners. On occasion, a second course of therapy was necessary. With the program outlined, 17 of the 22 sets of husbands and wives were cured. Five of the 17 required a second course of therapy. Five of the 22 were therapeutic failures. Criterion of cure consisted of re-examination of partners by the culture technique at 2, 4 and 6 months.

The toxicity of carbarsone must be considered in the treatment of a disease which involves millions of people. Those of you who have used carbarsone for intestinal amebiasis recognize that it is an extremely safe preparation, but being an arsenical, it may on a rare occasion, produce any one of a score of toxic reactions. In my own experience involving its use in several thousand individuals, no disaster has occurred, but it would be unwise to advocate widespread use of carbarsone in trichomoniasis until more extensive studies are completed.

### Summary

Conjugal trichomoniasis represents an infection in husbands and wives in which recurrent transmission from one to the other occurs.

In the wife the clinical syndrome includes *Trichomonas vaginalis* vaginitis, cystitis, urethritis and pyelitis. In the husband, urethritis, balanitis, prostatitis and cystitis may develop.

The systemic administration to both partners of carbarsone, 0.25 g three or four times daily for ten days, with the concurrent use of vaginal suppositories, has proven effective in eliminating the infection.

### Résumé

La trichomonose conjugale est une infection des époux pour laquelle les récurrences se produisent par transmission de l'un à l'autre.

Chez la femme le syndrome classique comprend la vaginite à *Trichomonas vaginalis*, cystite, uréthrite et pyélate. Chez le mari, uréthrite, balanite, prostatite et cystite peuvent se produire.

L'administration de 0,25 g de carbarsone 3 ou 4 fois par jour pendant 10 jours avec administration simultanée des suppositoires vaginaux prouve son efficacité à éliminer l'infection.

*Zusammenfassung*

Die eheliche Trichomonas stellt eine Infektion beim Mann und der Frau dar, wobei Reinfektionen beiderseits vorkommen. Bei der Frau treten als klinische Symptome auf Die Trichomonas vaginitis, die Cystitis, Urethritis und Pyelitis. Beim Mann. Die Urethritis, Balanitis, Prostatitis und Cystitis. Die Behandlung erfolgt mit Carbaron.

Ph, L. G.: Treatment of trichomoniasis in the female. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1979.  
 Gynecologica 149 (Suppl.) 101-111 (1980)

## Treatment of Trichomoniasis in the Female \*

Traitement de la trichomoniose féminine

Behandlung der Trichomonasinfektion bei der Frau

L. G. FEO, Philadelphia, Pa.

It is a signal honor to be invited to the First Canadian Symposium on Non-Gonococcal Urethritis and Human Trichomoniasis. I would like to thank Doctor LUCIEN SYLVESTRE, the Chairman, and the organization committee for the invitation to give this lecture on the treatment of Trichomoniasis in the Female. I feel especially flattered by the invitation because of the presence in the audience of so many who are eminently qualified to speak on this subject. And I feel obligated to dispel at once, any possible illusions that I come bearing news of a cure for this troublesome disease.

It would be presumptuous on my part, speaking to an audience of my colleagues in the field, to review or report the literature on the subject. My purpose is not the advocacy of any particular method of treatment, but to discuss the merits and limitations of therapy in general and to present certain leads to be followed in evaluating future therapeutic measures. It is obvious, in treating a subject of this scope, that a complete survey of every method of procedure or drug involved is not feasible. Only those of general interest will be mentioned, with an admitted bias towards my personal opinions and latest studies.

Although *Trichomonas vaginalis* vaginitis is one of the commonest infections, there is no general agreement as to treatment, and radically different methods have equal support. Innumerable local applications and other forms of therapy have been subscribed to, and many

\*The facts and opinions presented in this lecture are gleaned from the vast literature on Trichomoniasis and from the author's own clinical and experimental experiences.



variants are advocated each year. The wide variety of therapies include those whose sole purpose is to alleviate symptoms, those altering vaginal pH and concomitant flora, and those possessing specific protozoacidal activity. Whenever a large number of treatments are advocated for a specific disease, it is more than likely that none of them is found to be of much value. This has been particularly true regarding the treatment of Trichomoniasis.

The status of therapy in Trichomonal infections is still one of trial and error. It is well to remind ourselves that clinical improvement in Trichomoniasis is far ahead of parasitologic cure. There is usually little difficulty in alleviating the symptoms but the problem of a permanent cure is far from solved. Fortunately recent contributions to our knowledge concerning the nature of the disease, and certain modifications of existing treatment are improving the outlook for an eventual cure. These factors will be dealt with later, following a summary of the proposed methods of treatment.

There is some difference of opinion among clinicians relative to the value of the so-called "wet method" in the treatment of vaginitis due to *Trichomonas vaginalis*. The procedure under this method is the familiar douching technique employing various cleansing agents. Also to be included are jellies, suppositories and tablets utilizing trichomonadostatic or trichomonadocidal compounds. More recently wetting agents, such as sodium lauryl sulfate, have been added to the medicaments in order to permit more intimate contact between the protozoacidal agent and the organism itself. A critical analysis of reports dealing with these various agents seems to indicate a common point of agreement. Irrigations and local applications of solutions and drugs are not effective. The solutions rapidly drain away and fail to maintain an effective concentration for any considerable period. And a large percentage of suppositories and tablets do not mix readily with the vaginal discharges and their distribution over the vaginal mucosa is poor.

Since there is very little question about the effectiveness of the douche or the use of a medicinal jelly in relieving symptoms due to *Trichomonas vaginalis* these are regarded as the treatments of choice by many clinicians. Clearing of the odoriferous discharge and the outward manifestations of the disease make these methods ideal treatments from the general practitioner's point of view. This prolonged, or rather infinite, treatment is well tolerated and can be carried out with little inconvenience and cost on the part of the patient. It allows

the patient to resume normal activities, albeit the acquisition of the douching habit.

The more serious deficiencies of these agents have been negated by the introduction of vaginal therapy utilizing drugs in powder form. Agreement regarding their effectiveness has been reported by numerous investigators. Sufficient evidence has been obtained through the wide use of these drugs to verify the claims concerning their value as protozoocidal agents. When the powders are carefully insufflated into the vagina they cover the vaginal mucosa completely and maintain an active concentration of the therapeutic agent.

Other clinicians, however favor an indirect attack upon the flagellate. In this group of treatments, less attention is paid to trichomonocidal activity than to measures which, it is hoped, will restore the normal defenses of the vagina. This defense mechanism depends upon the restoration of the vagina to its normal cellular physiology and bacteriologic flora. This is accomplished when a normal, low pH secretion results from the interaction of a sufficient number of Doderlein bacillus with glycogen from the vaginal epithelium. This physiological principle has led to recommendations of lactic acid douches, vaginal tablets containing various carbohydrates, and the simultaneous introduction of viable lacto-bacilli. However, consideration must be given the possibility that restoration of the vaginal mucous membrane to normal condition will accomplish much. In such cases estrogens are prescribed. Under the influence of local estrogenic therapy the vaginal epithelium becomes noticeably thickened with a resulting increase in glycogen content. Following the increased metabolism of Doderlein Bacillus in the presence of more glycogen, the vaginal pH is lowered with increasing bactericidal and trichomonocidal effects. Another advantage in the use of estrogens is the prevention of serum transudation from poorly epithelialized, and readily traumatized vaginal mucous membranes, as found in some patients. A markedly thickened mucosa of many cell layers will prevent this serous, or sero-sanguinous secretion, and eliminate the serum which is an essential ingredient for the growth and propagation of the flagellate.

The medical literature on Trichomoniasis already suffers from an excess of potential cures and it is doubtful whether describing another treatment will profit the listeners. However the following general plan of treatment has been employed by the author with some modification in individual cases. Initially an endeavor is made to

correct other local pathology when found after a thorough pelvic examination.

- A. Preferably these procedures are carried out immediately following menses
  - (1) Cervical cauterization and endo-cervical coablation, as indicated.
  - (2) Calibration of the urethra followed by dilations when necessary.
  - (3) The administration of broad spectrum antibiotic for seven days.
- B. Depending upon the extent of the above procedures and the healing process in individual cases, the second part of the treatment is carried out after an interval of one or two menstrual periods. This consists of
  - (1) Washing of the vagina and all external parts with a solution of mercury oxycyanide (1:2000).
  - (2) Thorough drying of all areas.
  - (3) Instillation of trichomonocidal solution (aqueous solution of merthiolate 1:500 or 1:1000) into the cervical canal and the urethra.
  - (4) Instillation of medicated powder into the vagina on three successive days, and on three alternate days, commencing with the onset of the expected menses. These instillations are repeated immediately following the menstrual period.
  - (5) Electro-fulguration of Skene's tubules and instillation of Bartholin's glands with the same merthiolate solution, or excision of the glands, as indicated.
- C. This consists in prescribing local estrogen therapy (Di-nestrol or Premiso Creams) daily for three weeks, to coincide with the menstrual rhythm. This therapy is not only curative in cases of estrogen deficiencies but is previously pointed out, preventive, in that a possible source of serum antibodies is removed.
- D. Abstinence from coitus.

The results of this treatment are then evaluated as follows

#### Criteria of cure

- (1) If patient is asymptomatic and *Trichomonas vaginalis* negative, by smear and culture, on three successive weekly examinations, the case is discharged as cured.
- (2) If the patient is asymptomatic but *Trichomonas vaginalis* positive, treatment is repeated. Following this, if the patient continues asymptomatic, regardless of the presence of the flagellate, she is discharged as a case of asymptomatic cure.
- (3) Patients that continue to complain of discharge, usually with positive *Trichomonas vaginalis* smears, are prescribed weekly or bi-weekly lactic acid douche, and are considered as failures.

This method of treatment has given excellent results when the criteria of cure is the amelioration of all symptoms and not merely a negative report from the laboratory. As to a parasitologic cure, the results have been no better than many of you have experienced.

In the persistent *Trichomonas vaginalis* positive cases the consort is examined. Three repeat examinations at weekly intervals are made

of the strippings of the anterior urethra before voiding, and of the centrifuged first urine specimen. This is done to distinguish between reinfection from the male partner and recurrence as a result of faulty or inadequate treatment.

Unfortunately as results from treatment have been afforded thorough study definite shortcomings have also appeared. Similar to the experiences of many gynecologists, there have been numerous cases in which a recurrence of the symptoms occurs following the menses, with reappearance of the protozoan. There is evidence to indicate a frequent association between the presence of *Trichomonas vaginalis* in the vagina and in the urethra. The organism survives in the urethra, most likely in the paraurethral glands, and may be responsible for the post-menstrual recurrence of the infection in the vagina. The female urethra and Bartholin's, as well as Skene's glands, have been mentioned as possible chronic, primary *Trichomonas* foci of infection. The infections of the urethra, cervix, and at times the rectal area, in most instances, result from contamination by copious vaginal discharge. Apparently the flagellates do not multiply to any degree in these sites because of unfavorable physical and chemical characteristics of the secretions. It is the medicinal inaccessibility of these sites that results in a failure to cure a higher percentage of vaginal infections.

It is clear that to be classed as effective, a drug or procedure used in the treatment of this disease should satisfy two main criteria. First, it should consistently terminate the infection and second, it should prevent relapses. Even though persistence and thoroughness are maintained as therapeutic objectives, the better procedures and preparations produce only symptomatic relief during the treatment. Permanent cure is achieved in a very small proportion of the cases. Relapses are the rule rather than the exception. This does not necessarily imply that the various preparations used are ineffective as trichomonocides, but it does reflect their failure to reach these reservoirs of infection. The simultaneous application of more than one agent to the vulva, vagina, bladder and anal area, as advocated by some physicians, is a step in the right direction. But there can be no expectation of a permanent vaginal cure until the organism has been eliminated, not only from all parts of the female, but also from the male genito-urinary tract.

Perhaps the greatest recent advance in treatment has been the growing appreciation that a systemic approach is necessary. The advantages of systemic, rather than local therapy with both male and

female patients need not be emphasized. Attempts to eradicate the parasite by the oral route have been made by several investigators, but here too, the results have been at variance. These conflicting claims regarding the relative success of oral treatment could be due to the following factors.

(1) Most of these agents are not appreciably trichomonocidal *in vitro*

(2) *There is no evidence of contact in the vagina between the flagellate and the therapeutic agent* Although sufficient tissue concentration may be present, the drugs may not become freed in the vagina. This latter and most important aspect of the problem is under current investigation by the author and Dr. MANTHEI of the Department of Pharmacology of the Jefferson Medical College.

Two orally-administered drugs have been tested: thiorulfil and antipyrine. The latter compound was chosen because of its relatively even and rapid distribution throughout the body water, and its slow transformation in, and slow excretion from the body

Preliminary studies were carried out on eighteen regularly menstruating women ranging from 20 to 35 years of age, who had no obvious gynecologic disturbances. All of these patients refrained from douching and coitus during the study period.

Ten patients were placed on thiorulfil medication. They were asked to take two tablets (0.5 g.) every six hours, around the clock. After an interval of four to seven days of continuous therapy the vaginal fluid was collected as follows. A dry fenestrated speculum (author's model) was inserted into the vagina and the entire vaginal wall was swabbed with a small wad of absorbent cotton. The cotton wad was then immersed in about 20 c.c. of distilled water contained in a small flask. The vagina was then swabbed several times with additional cotton wads, that were slightly moistened with distilled water. Then the vagina was sponged dry. All the wads were placed in the same flask. Following the procedure, a catheterized urine specimen and a blood sample were taken from each patient. Then all three specimens were sent to the laboratory. To confirm the presence of the drug in the vaginal tissues biopsies were done on four other patients.

The same procedure was followed with four normal patients placed on 600 mg of antipyrine every eight hours for a period of three days. No biopsies were taken in this group.

Following the ingestion of the sulfa-drug, free and total sulfonamides in the blood and urine were determined by a procedure based on the method of BRATTON AND MARSHALL *et al. Journal of Biological Chemistry* 128-537-550 1939. The sulfonamide present in the total vaginal washings was determined by the same method after concentration of the material. Since less than five percent of the sulfonamide measured was in the acetylated form, only free sulfonamide was reported. The estimation of antipyrine was determined by the method of BROTT, AXELROD, SOBERMAN AND LEVY described in the *Journal of Biological Chemistry* 179 25-29 (1949).

Table I

Sulfonamide levels during oral administration of Thiorulfil

Patient Number	Blood mg./ml.	Urine mg./ml.	Washings mg. (total)	Vaginal Tissue
5376	0.028	1.38	0.0054	
93130	0.026	1.37	0.0054	
89190	0.010	0.24	0.0081	
91444	0.014	0.018	0.0108	
59884	0.016	3.00	0.0207	
15111	0.016	2.64	0.0108	
59884	0.020	1.30	0.0036	
95194	0.032	1.30	0.0072	
43976	0.028	1.98	0.0108	
24020	0.046	0.48	0.0168	
Average	0.023	1.39	0.010	
A.D.D.	0.007			0.003 mg./g.
B.R.O.	0.016			0.029 mg./g.
E.L.L.	0.030			0.012 mg./g.
S.H.E.	0.008			0.007 mg./g.

The data from the studies on the patients taking thiorulfil are presented in Table I. Also shown are the values found in the tissue biopsies. It will be noted that the levels of free sulfonamide in the blood and urine specimens are expressed in milligram per milliliter. However, the amount of this compound in the vaginal fluid is in milligram per total of vaginal washings.

Table II shows a comparison between the blood and urine content of antipyrine in milligram per milliliter and the amount of this compound found in the total quantity of vaginal fluid for each patient.

Table II

Antipyrine levels during oral administration

Patient Number	Blood mg./ml.	Urine mg./ml.	Washings mg. (total)
93665	.0568	.0432	.0234
81233	.0512	.0359	.0144
73199	.0568	.0288	.0180
81089	.0456	.0302	.0180
Average	.0526	.0395	.0184

The results show that the blood level of the sulfonamide is about one-half that of the antipyrine. Incidentally this sulfonamide level is considered within the therapeutic range. It is interesting to note the same relationship between the sulfonamide and antipyrine levels in the vaginal fluid. Since the level in the washings ranges from one third to one half that of the blood, it seems that both drugs come through the vaginal epithelium. But the levels obtained in the vagina are not of therapeutic value. It is estimated that the quantity of vaginal fluid in these normal women varies from 0.5 c.c. to 1.0 c.c. It follows that the amount of drug present is therapeutically insignificant, considering the large area over which this small amount of medicament is distributed.

As expected, the vaginal tissue levels of sulfonamide (Table I) are found to be slightly lower than the blood levels, except in case II R.O. In this patient a large amount of tissue was used and an error in method may have been fostered. However these results are too few for final evaluation.

The objection may be raised that the small amount of drug measured in the vaginal fluid is a result of contamination by the urine. As shown in Table I the sulfonamide level in the urine is more than thirty times greater than that of antipyrine. Although the chances for contamination of vaginal fluid by urine are much greater with sulfonamide, there is no statistical correlation between the high sulfonamide urine levels and high sulfonamide wash levels.

These results suggest that orally administered drugs are excreted in a negligible quantity into the vagina. But the studies are still in their formative stage and much more evidence will have to be acquired before such a statement becomes final. However even though the

results seem dismal, they are not totally hopeless. For instance, in the acute cases of trichomonal infections, the resulting inflammatory reaction may release sufficient drug laden serum to be of therapeutic value. Still another approach is being examined. This is the giving of sufficient medication just prior to the onset of the menses, in the hope of releasing, with the menstrual flow a sufficient quantity and concentration of the parenterally-administered compounds.

Before leaving the subject of systemic therapy some reference should be made to the possible use of vaccines in this disease. There is evidence that this organism is not a strong antigen. In the tissues, it does not stimulate much cellular reaction. It is to be expected that many patients harboring *Trichomonas vaginalis* without symptoms or signs will give negative reactions to complement fixation tests. An occurrence of low titre positives and a low incidence of positives in general will be found in these normal individuals. This is probably because the trichomonads reside entirely on the surface of the vaginal or urethral mucosa, and therefore do not stimulate the formation of serum antibodies. It also follows that the antigenic properties of *Trichomonas vaginalis* should be related to the problem of immunity. However, recurrences are common, and here too, it is necessary to separate the acute cases of *Trichomonas vaginalis* from the superficial or carrier cases. For it should follow that in patients recovering from an acute *Trichomonas vaginalis* infection, such cases would be followed by immunity to reinfection. In contrast, symptomless infections would not be expected to stimulate immunity.

These efforts directed toward improving the results of therapy in human Trichomoniasis have brought about the introduction of many compounds and methods of administration. Thus far, unfortunately they have failed to produce noticeable advances in the final results. Selection of preparation and treatment remains a matter of personal experience and preference. Even enthusiasm on the part of many investigators for a particular form of therapy has not stemmed the search for more preparations. Similar to many problems of clinical medicine, emphasis has been placed on selection of therapeutic agents after completion of a series of preliminary *in-vitro* studies. Those drugs that reveal the greatest quantitative degree of sensitivity for the infecting organism are then applied indiscriminately to a group of patients suffering from or harboring the infecting agent. Needless to say the treatment of acute vaginitis due to *Trichomonas vaginalis* should be an entirely different problem from that of a chronic infection, or



that of the symptom-less carrier state. The results of treatment in these cases should be assessed separately. The assessment of the effective drugs on an invasive parasite - a parasite in a pathogenic phase - is not a reliable criteria of their value in a non-pathologic condition. The difficulties incurred in attempts to eradicate the infection due to this protozoan are not yet clearly understood. And, obviously there is a lack of uniformity in our concepts of the disease.

It is evident that there are still a number of problems which have not been solved. Certain aspects of the host parasite relationship in trichomonal infections are in need of further elucidation. Among such problems, the evaluation of the clinical significance of the flagellate in the patients to be treated should be mentioned. The results of treatment may be misleading if, on one hand, no account is taken of the strains of *Trichomonas vaginalis* which live as commensals, and on the other hand, if no allowance is made of those that invade the vaginal mucosa with or without the aid of bacteria associates.

*Trichomonas vaginalis* parasitism of the human may be considered a superficial infection of the male and female genito-urinary tract. Clinical judgement in the management of *Trichomonas vaginalis* infection is of fundamental importance and one must first decide when treatment is in fact necessary. The presence of *Trichomonas vaginalis* is not sufficient evidence of a pathologic state in itself. It must be decided whether its presence is causing, or is likely to cause inconvenience to the patient.

It has been known for many years that the presence of *Trichomonas vaginalis* may be associated with an acute vaginitis or may fail to cause any symptoms whatsoever. The organism is often found in considerable numbers despite the absence of any clinical symptom or sign. In this case, it appears to be a harmless saprophyte or commensal. On the other hand, although definite objective evidence of an inflammatory reaction is noted in some patients, there appears to be a marked variation in the threshold of discomfort. Despite the definite evidence of pathogenicity many who harbor this parasite are essentially unaffected by it.

In order to explain these differences in reaction, various opinions have been promulgated. Some workers in the field assume the flagellates are essentially avirulent, and that certain bacteria are required before lesions can be produced. Others suppose that all strains are pathogenic, and that the presence or absence of symptoms

is due to the environmental conditions of the host in combating invasion of the vaginal mucosa. Following the inoculation of bacteria free cultures of *Trichomonas vaginalis* the clinical syndrome of *Trichomonas vaginalis* vaginitis has been produced. However, a trichomonal vaginitis does not invariably result, and it has been shown that the grade of vaginal flora also contributes to the development of the disease in some women. Additionally there is the possibility of different strains of organisms.

It is possible that there are more than one strain of the parasite, or that in certain circumstances the parasite is not susceptible to a single drug, or has become resistant to it. In the absence of any practical chemotherapy for Trichomoniasis, published information concerning the development of drug resistance to *Trichomonas vaginalis* is scarce. It appears, however, that *Trichomonas vaginalis* can be made resistant to some chemical compounds *in-vitro*. Among the drugs mentioned are Colchicine, Stibamidine and Pentamidine. It is necessary therefore, in assessing the results of various treatments, to test for the possible development of resistance to the particular agent in use.

It is evident that one of the main problems confronting the profession in the treatment of Trichomoniasis is the classification of cases harboring trichomonada. To reiterate, the treatment of a manifest infection should be an entirely different problem from that of a latent infection or carrier state. In cases of invasion of the vaginal epithelium with or without the bacteria, orally-administered drugs contact the parasite and therefore act upon it. Conversely in the carrier state, because of the lack of penetrability of the organism to set free the drug laden serum, it is necessary to resort to treatment during the period of the menses. This latter course is taken in the hope that sufficient concentration of the drug will be carried over into the vagina. Quite obviously the results of treatment in these cases should be assessed separately.

So little is known about the fundamental pathology of the disease that it is difficult to draw conclusions from results in patients whose whole criteria for treatment has been the presence of *Trichomonas vaginalis*. The lack of uniformity in classifying these cases is apparent in the vast literature on therapy.

The repeated recurrence and reinfection experienced with published treatment methods has led to the formulation of certain principles to evaluate future therapeutic measures more accurately.

- (1) It is essential to decide whether the presence of the organism is causing, or is likely to cause, inconvenience to the patient under investigation. If positive smear is found, then it is necessary to determine in the light of the clinical picture if the findings are of primary secondary or incidental clinical importance. This the clinician must decide, and on this decision depends the management of the patient.
- (2) It is absolutely necessary to classify the patients harboring flagellates as follows before true assessment can be made of the results of the treatment:
  - (a) Acute cases - symptoms and signs usually limited to the vagina.
  - (b) Chronic cases - as above, but with extra vaginal foci of infection.
  - (c) Carrier-state cases - usually asymptomatic, with the trichomonads residing entirely on the surface of the various mucous membranes.
- (3) In all cases in which an oral preparation is prescribed it is important that an analysis be made of the vaginal fluids to determine the presence and concentration of the administered compound. It is also essential to test for resistance of the organism to the drug or drugs employed in persisting trichomonal-positive cases.

The keen interest in the problem of Human Trichomoniasis, as evidenced by this second international symposium, is determined in a large measure by the hope that a cure may eventually result. This desire to find a cure should not, however cause us to overlook the diversification of the problems involved. A separate assessment must be made of all cases under investigation, a precise evaluation of the particular drug in use must be obtained, and the attractiveness of over simplification must be avoided.

### Summary

It is not proved that there is contact between the trichomonads and the therapeutic agent in the vagina. There can be great enough tissue concentration but the active agent cannot be liberated in the vagina. Two drugs were examined thiothylil and antipyrine. The concentration in the vagina was not high enough to have therapeutic effect.

Nevertheless the trichomonal infection with its inflammation reaction can produce enough tissue fluid which contains the therapeutic agent. A medication was given by mouth just a few days before the onset of the menstrual period with the idea that the flow will contain enough of the therapeutic agent.

In all the cases where an oral medication is given, it is important to examine the vaginal fluids to determine the concentration of the medication.

### Résumé

Il n'est pas certain qu'il y ait contact dans le vagin entre le flagellé et l'agent thérapeutique; bien qu'il puisse y avoir une concentration tissulaire suffisante les principes actifs peuvent ne pas être libérés dans le vagin. Pour éclairer le problème on essaya deux produits administrés par voie buccale le thiothylil et l'antipyrine. Les résultats montraient que les taux de concentration de ces produits dans le vagin normal ne sont pas de niveau

thérapeutiques. Toutefois bien que ces résultats paraissent très peu encourageants ils ne sont pas totalement sans espoir. Par exemple dans les cas aigus d'infection à trichomonas la réaction inflammatoire qui en résulte peut libérer une quantité suffisante de sérum chargé de médicament pour que ceci ait une valeur thérapeutique. Un autre essai de traitement également été fait; il consistait à administrer par la voie buccale une quantité suffisante de médicament juste avant le début des règles dans l'espoir que le flux menstruel s'accompagnerait d'une libération suffisante en quantité et en concentration. Dans tous les cas où une infection locale est prescrite il est important d'analyser les fluides vaginaux pour déterminer la présence et la concentration du produit administré.

### Zusammenfassung

Es ist ungewiß, ob es in der Vagina zu einem Kontakt kommt zwischen dem Medikament und dem Flagellum. Obwohl eine genügend große Gewebekonzentration vorhanden sein kann, können die aktiven Elemente in der Vagina nicht zur Reaktion kommen. Man untersuchte zwei Medikamente, die oral verabreicht wurden: Thioarsäure und Antipyrin. Die Resultate zeigten jedoch, daß die Konzentration dieser Produkte in der normalen Vagina unter der therapeutischen Wirksamkeit lagen. Immerhin kann bei einer akuten Trichomonasinfektion durch die entzündliche Reaktion genügend Serum frei werden, welches das Medikament enthält und von therapeutischem Nutzen ist. Ein anderer Weg der Behandlung wurde gewählt, indem das Medikament gerade vor dem Menstruegen verabreicht wurde, in der Hoffnung, daß die Periodenblutung eine genügend große Konzentration des Medikaments mit sich bringe. Bei allen Fällen von oraler Therapie ist es wichtig, die Vaginalsekrete auf die Konzentration des Medikaments zu untersuchen.

Kupperberg, Alfred R.: Metabolic studies and chemotherapy of trichomonas vaginalis. Proc. 1st Canad. Symp. Montreal 1959 Gynecologica 147 (Suppl.) 114-121 (1960)

Ortho Research Foundation, Raritan, New Jersey U.S.A.

## Metabolic Studies and Chemotherapy of *Trichomonas vaginalis*

Études métaboliques et chimiothérapie du trichomonas vaginalis  
Stoffwechselstudien und Chemotherapie von Trichomonas vaginalis

ALFRED R. KUPFERBERG

Four decades have passed since HOEHNLE (1916) attributed pathogenic properties to *Trichomonas vaginalis*. Two decades have passed since TRUSSELL (1940) first isolated this organism in pure culture and demonstrated conclusively that this protozoan is pathogenic, by the experimental inoculation of women volunteers with pure cultures of *T. vaginalis*.

In spite of the tremendous number of clinical studies devoted to trichomonadocidal agents since 1916, no topical agent capable of effecting a cure has evolved. Implicit in the *term* cure is the eradication of the parasite as well as obtaining clinical relief. Where a systemic agent has demonstrated success to a limited degree, its use has generally been accompanied by undesirable side effects.

Eradication of *T. vaginalis* as the source of infection remains an insoluble problem, not because the parasite possesses an unusually effective defense mechanism but, paradoxically, because of the protection provided by the host. Elimination of the protozoan from the vagina is a relatively simple task, however, once sheltered within the confines of the glands of Skene or Bartholin and other possible sites, the trichomonad becomes almost inaccessible. The usual topical medicaments cannot penetrate and most systemic agents fail to reach the parasite in sufficient concentration to be effective. Since the role of the male is recognized as being of major importance in the transmission of the infection, a systemic approach to the problem of

prophylaxis and therapy is essential. The stringent conditions imposed by the location of the parasite, within the glands or other sites of the female, requires that the effective trichomonacide possess the attributes of an ideal chemotherapeutic agent, that is, it must be active at very low levels of concentration while not producing any untoward effects in the host.

The search for such a compound has been approached from two directions, a screening program and the study of the nutrition and metabolism of the parasite. The screening program has of necessity assumed the position of primary importance and justifiably so since this approach has resulted in the discovery of the principal antibiotic and chemotherapeutic agents of the past two to three decades. Such a program entails a methodical examination of countless chemicals and antibiotic substances both for trichomonacidal activity and for toxicity to the host. Compounds selected for testing generally fall into one of three categories. First, those which have demonstrated activity against other microbial forms; second, compounds which are structurally related to those having known activity and third, those selected on a purely arbitrary basis.

The introduction of a program concerned with the investigation of the metabolic processes of the parasite is in no way intended to diminish the importance of screening. On the contrary it is intended that ultimately the two will complement each other resulting in a completely integrated project. The initial purpose of the basic metabolic research will be to provide information capable of giving specific direction to the screening program. Eventually the accumulated data may serve as a guide for the synthesis of new compounds. This tailoring of compounds to meet specific requirements will essentially involve the preparation of analogs, compounds having a chemical composition and structure similar to those which perform some vital function in nature. It is the purpose of these analogs to upset the natural process by interfering with the reactions in which the natural compound is essential.

The ability of an analog to interfere with a vital process cannot, however, serve as the sole criterion for its usefulness. *T. vaginalis* provides a good case in point. Pantothenic acid was reported as being essential for its growth by KUPFERBERG et al. (1948). Further studies by JOHNSON AND KUPFERBERG (1948) demonstrated that certain of the pantothenate analogs possessed potent trichomonacidal activity. When tested *in vivo* however, these compounds were found to be

ineffective. The usefulness of the analog was completely nullified since its end, the interruption of panthothenate synthesis was rendered valueless by the apparent plentiful supply of the preformed vitamin furnished by the host. This aspect of the host parasite relationship cannot be overlooked where the search for potential inhibitors is concerned.

The search for an effective chemotherapeutic agent depends entirely on the existence of a difference in the metabolism of the host and the parasite. Discovery of specific differences in the physiology of the host and parasite will provide information essential to the ultimate solution of the problem.

A further consideration met in the study of chemotherapeutic agents is the extrapolation of *in vitro* results. It must be remembered, and this is particularly true where the oral route is employed, that the agent may be altered by the host and rendered ineffective before it can reach the site of action. Conversely on several occasions, it has been observed that compounds which exhibited little or no significant activity *in vitro* produced a very real protective effect against infection when administered to the host.

The data presented here represent just one phase of our metabolic studies on *T. vaginalis* that which relates to glycolysis and hydrogen transfer.

Almost all of the work discussed here involved the use of cell-free preparations of *Trichomonas vaginalis* (Strain 2). Unlike many other microbial forms, no satisfactory means exists for the preservation of the trichomonad. To maintain the culture, in an active viable state, it was necessary to make transfers every 2-3 days. To accumulate sufficient quantities of cells large scale culturing of the organism was necessary.

A prime consideration in the study of the metabolism of *T. vaginalis* is the fact that the organism is anaerobic, that is, the oxygen concentration must be low if the organism is to survive. JOHNSON (1942) demonstrated that both the population density and survival were inverse functions of the oxygen concentration. For this reason, it is common practice to culture the organism in a medium in which the redox potential has been lowered by means of compounds such as thioglycollate and cysteine. Characteristic of many anaerobes is the absence of a cytochrome system, but the presence of flavine nucleotides which function in the transport of hydrogen. Employing the usual techniques we have been unable to detect the presence of any cyto-

chrome c in *Trichomonas vaginalis*. Thus far, there is no report of any of the cytochromes being present in this organism. Through the use of extraction procedures and paper chromatography both riboflavin and flavin mononucleotide were isolated from the cell. When the cell contents were assayed microbiologically for the presence of riboflavin a concentration of 75 mg/g of cell dry weight was found. This level of riboflavin concentration was not found to differ greatly from that found in bacteria.

*Trichomonas vaginalis* with all its requirements for a reduced redox potential has been reported by several investigators, NINOMIYA AND SUZUKI (1952), KUPFERBERG et al. (1953), READ AND ROTHMAN (1955) AND WIRTSCHEFTER et al. (1956a) as taking up oxygen when manometric experiments are conducted with heavy cell suspensions or cell extracts. Such a phenomenon would seem to contradict the basic nature of the organism. Following the lead provided by the report of MALLIN AND SKELEY (1958) who observed this phenomenon in an anaerobic bacterium, *Clasitridium perfringens* an investigation was made into the presence of a DPNH oxidase system in *T. vaginalis*. Such a system is capable of oxidizing the niacin containing coenzyme, DPNH, directly. This system was investigated employing manometric procedures in which a cell-free extract of *T. vaginalis* served as the supply of the enzyme(s) and reduced DPN as the substrate. The oxygen uptake was found to bear a direct relationship to the amount of substrate present. No definitive statement can be made as to whether the oxidation resulted from a single enzyme or group of enzymes since only the crude preparation was examined. The results are explicit, however, with regard to the uptake of oxygen and its relationship to DPNH oxidation. See Figure 1.

A second point of major significance in the metabolism of *Trichomonas vaginalis* is the method by which it metabolises glucose. The organism has been reported by a number of investigators as producing lactic acid. KUPFERBERG et al. (1953) AND READ AND ROTHMAN (1955) have both made reference to the high concentration of lactic acid produced by *T. vaginalis*. Chromatograms of small samples of growth medium after extraction with ether revealed the presence of no other organic acid. When large volumes of medium, of the order of 4 liters, extracted as described by KUPFERBERG et al. (1953) were examined by paper chromatography three acids were detected lactic, malic and a third, as yet unidentified acid. See Figure 2. The mechanism by which glucose is broken down to form such large



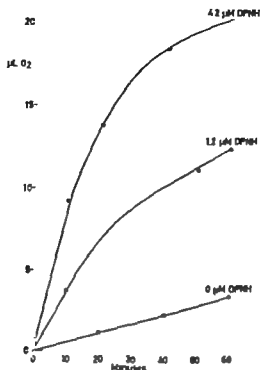


Fig. 1 The oxidation of DPNH by cell-free extracts of *T. vaginalis*. The tests were performed employing standard Warburg respirometer equipment and technique. Contents of reaction flasks (approximately 15 ml.): 1 ml. 0.6 M phosphate buffer pH 6.0, 0.5 ml. cell extract (equivalent of  $1.3 \times 10^8$  cells), 0.2 ml. 0.001 M  $\text{MnSO}_4$ , DPNH (Pabst) 14.2  $\mu$  moles/ml., in side arm 0.2 ml. 30% KOH in center well, total volume brought to 3.0 ml. with distilled water. Conditions: atmosphere, air; temperature, 37° C.

Fig. 1 L'oxydation du DPNH par des extraits cellulaires de *Trichomonas vaginalis*. Les expériences furent pratiquées avec l'appareillage et selon les techniques standards du système de Warburg. Contenu des flacons de réaction (d'environ 15 ml.) 1 ml. tampon phosphate 0,6 M, pH 6,0; 0,5 ml. d'extraits cellulaires (équivalent à  $1,3 \cdot 10^8$  cellules), 0,2 ml. sulfate de manganèse 0,001 M DPNH (Pabst) 14,2  $\mu$  moles/ml. dans le tube latéral, 0,2 ml. de KOH à 30% dans le tube central, le volume total est complété par de l'eau distillée à 3,0 ml. Conditions: air atmosphérique, température à 37° C.

Fig. 1 Die Oxydation von DPNH mit zellfreien Extrakten von *Trichomonas vaginalis*. Die Untersuchungen wurden nach der Standard-Warburg-Methode gemacht. Inhalt des Reaktionsraums (ca. 15 ml.) 1 ml. 0,6 M-phosphat Puffer pH 6,0, 0,5 ml. Zellextrakt entsprechend  $1,3 \cdot 10^8$  Zellen, 0,2 ml. 0,001 M  $\text{MnSO}_4$ , DPNH (Pabst) 14,2 mmol/ml. im Seitenarm, 0,2 ml. 30% KOH in der Mittelwand; Gesamtvolumen mit dest. Wasser auf 3,0 ml. gebracht.) Bedingung: Atmosphäre Luft, Temperatur 37° C.

concentrations of lactic acid has been reported on by WIRTSCHAFTER AND JAIN (1956) AND WELLERSON AND KUPFERBERG (to be published).

These reports demonstrate that *T. vaginalis* seems to follow the classical Embden-Meyerhof scheme for the degradation of glucose



Fig. 2. A paper chromatogram of the acids produced by *T. vaginalis* during growth. The chromatogram was run according at 24° C. for 16 hours. Solvent: butanol, 95; formic acid, 5; saturated with water. Paper, WHATMAN No. 1. The paper was dried, steamed gently and sprayed with bromophenol blue indicator (45 mg./100 ml. ethanol), pH 7.3.

Fig. 2. Chromatogramme sur papier des acides produits par le *Trichomonas Vaginalis* pendant sa croissance. Chromatogramme obtenu par la méthode ascendante à 24° C pendant 16 heures. Solvant: butanol 95 acide formique 5 saturé avec de l'eau, papier Whatman-No. 1. Le papier fut séché, puis humidifié à la vapeur et arrosé par pulvérisation avec un indicateur au bleu de bromophénol (45 mg/100 ml d'éthanol) pH 7,3.

Fig. 2. Papierchromatographie der produzierten Säuren von *T. vaginalis* während des Wachstums. Das Chromatogramm wurde bei 24° C während 16 Stunden durchgeführt. Lösungsmittel: Butanol 95, Formolösung 5; gesättigt mit Wasser. Papier: Whatman-No. 1. Das Papier wurde getrocknet und mit einem Brom-Phenolblau-Indikator besprüht (45 mg/100 ml Ethanol).

through the various phosphorylated intermediates ending with pyruvate which is subsequently converted to lactic acid. Evidence for the presence of most of the intermediates and enzymes involved has been described.

Recently we have examined another aspect of metabolism in which lactic acid plays a significant role, that of carbon dioxide fixation (unpublished data). This phenomenon, once thought to be the exclusive property of photosynthetic systems is now known to exist in protozoa as well as bacteria. Six years ago, KUPFERBERG reported on the fixation of radioactive carbon dioxide by *T. vaginalis*. Since that time, we have been able to isolate and identify the end product of this fixation. The only material isolated having any significant radioactivity was lactic acid. All the radioactivity was confined to the carboxyl carbon of this compound. The specific mechanism involved in the fixation has not yet been demonstrated. The usual malic acid dehydrogenase and carboxylase systems do not seem likely for the following reasons: no labeled malic acid was isolated from the system and the cell extracts tested gave no indication of carboxylase activity. The almost exclusive labeling of lactic acid in the carboxyl carbon in spite of a prolonged exposure (48 hours) suggests a mechanism involving an entry into the Embden-Meyerhof system. The ribulose 1,5-diphosphate-carbon dioxide fixation mediated by a carboxylation enzyme is offered as a possibility.

This report constitutes some of the accumulated data concerned with one phase of the metabolism of *T. vaginalis*. It represents an infinitesimally small portion of the over-all physiology of the organism, yet through studies of this type it is hoped that sufficient data will result so as to provide a means for effectively eliminating the problem of trichomoniasis.

The data presented here represents the efforts of my colleagues, Dr. RALPH WELLERSON, Mr. GEORGE DOSCHER and myself and was presented at the Conference on the Vagina, April 11, 1959, under the auspices of the New York Academy of Sciences.

### Summary

A series of enzymatic studies was conducted on the carbohydrate metabolism of *T. vaginalis* employing cell-free extracts. The results provide evidence for the existence of functional EMBDEN-MEYERHOF pathway in glucose dissimilation. The principal product of anaerobic glycolysis, lactic acid, was produced in high concentration. Analysis of cellular material showed that *T. vaginalis* contained high glycogen content, 17% of the dry weight of the cell.

*Trichomonas vaginalis* an anaerobe, is one of few nonchlorophyll-containing protozoans capable of fixing carbon dioxide. Almost the entire amount of radioactive carbon dioxide supplied during the course of growth was found to be fixed in lactic acid. No significant portion of radioactivity remained within the cell. Degrading the lactic acid,

only the carboxyl carbon was found to be labelled. Various aspects of the fixation mechanism were investigated.

Chemical analyses and isolations were carried out on the protoplasm to provide additional information concerning the physiology of this protozoan parasite.

Studies of this nature may some day provide a clue leading to the chemotherapy of trichomoniasis.

### Résumé

Une série d'études enzymatiques mettant en œuvre des extraits sans cellules fut entreprise sur le métabolisme des hydrates de carbone du *Trichomonas vaginalis*. Les résultats montrent l'existence d'un moyen fonctionnel Embden-Meyerhof dans la dégradation du glucose. Le principal produit de la glycolyse anaérobie, l'acide lactique, fut produit à des concentrations élevées.

L'analyse de la matière cellulaire montre que le *Trichomonas vaginalis* contenait une proportion élevée de glycogène, 17% du poids sec de la cellule.

Le *Trichomonas vaginalis* un anaérobie, est l'un des rares protozoaires sans chlorophylle capable de fixer le  $\text{CO}_2$ .

La presque totalité du  $\text{CO}_2$  radioactif fourni pendant la croissance fut retrouvée combinée à l'acide lactique. Presque aucune radioactivité résiduelle ne fut trouvée dans la cellule.

Par dégradation de l'acide lactique seul le carbone de la fonction carboxyle fut retrouvé marqué.

On examina divers aspects du mécanisme de fixation.

Des analyses chimiques et des isolations furent également faites sur le protoplasme afin de mieux étudier la physiologie de ce protozoaire parasite.

### Zusammenfassung

Eine Reihe von enzymatischen Studien mit zellfreien Extrakten wurde über den Kohlenhydrat-Stoffwechsel der *Trichomonas* durchgeführt. Die Resultate zeigten einen funktionierenden Embden-Meyerhof-Weg in der Degradation von Glukose. Milchsäure wurde in vermehrtem Maße gebildet. Die Analyse der Zellmaterialien der *Trichomonas vaginalis* zeigte beträchtliche Glykogenwerte, 17% des Trockengewichtes der Zelle. Die *Trichomonas* ist eine der seltenen anaeroben Protozoen, die ohne Chlorophyll fähig sind,  $\text{CO}_2$  zu fixieren. Das gesamte während des Wachstums zugeführte, radioaktive  $\text{CO}_2$  wurde an der Milchsäure fixiert wiedergefunden. Kein signifikanter Teil von radioaktivem Substrat verblieb in der Zelle. Nur das Karboxyl fand man beim Abbau der Milchsäure markiert. Chemische Analysen und Isolierungen wurden ebenfalls vom Protoplasma gemacht.

St. Mary's Hospital, London, England

## Treatment of Vaginal Trichomoniasis with Amintrozole and Trichomycin Given Orally

Traitement de la trichomonose vaginale par l'Amintrozole et la Trichomycine par voie buccale

Behandlung der Vaginaltrichomonose mit Amintrozol und Trichomycin durch orale Applikation

R. E. WILLCOX

### (1) Introduction

Vaginal infection with trichomoniasis is widespread and world-wide. Reported figures of incidence have varied from 5.3% in a birth control clinic (WHITTINGTON 1951) to 20-30% in obstetrical and gynaecological clinics (PRIDDLE AND GARLI, 1953 KEAN AND DAY 1954) amongst hospital patients in the U.S.A. (DAVIS, 1955) and cotton workers in China (YANG AND LI 1957). Even higher rates have been recorded as 46-54% in pregnant Africans (LAMBILLON *et al.* 1954), 53% in gynaecological patients before hysterectomy (WOODALL *et al.* 1956) and 60% in prostitutes (WHITTINGTON, 1958).

Many are the treatment agents used locally which fact is itself an indication of the unsatisfactory nature of all. These include the oldest most tried acetarsol (CUTHBERT 1955) arsenical and bismuth preparations (REICH *et al.*, 1955) copper sulphate (LEE AND KEIFER, 1954) amidonitrothiazole (BUSBY *et al.* 1955) diiodohydroxy quinoline (GREADY 1956) fluoroquine (BIEREN 1953 RADDIN 1957), dichlorohydroxy quinazoline (WILLCOX, 1959) furazolidine (ROGERS *et al.* 1956), hexidine derivatives (HOEFER *et al.*, 1957) mercurochrome (FERGUSON AND EDGERTON 1950), silver picrate (BAUM 1958) sodium lauryl sulphate (CARRON, 1955), sulphonamides (KARNAT 1951) tetronyl (HUNDLEY *et al.* 1950) amethocaine and amylcaine (STEWART *et al.* 1957) and complex mixtures to keep the pH of the

vagina at 2.0-2.5 (KARNAKY 1958) - to name but some in the chemical field.

Hormones as stilboestrol (TINSLEY 1954) and cortisone (ROLAND et al., 1956) have also been tried as have many antibiotics including anisomycin (GARBUCKI et al., 1953) chlortetracycline (McVAY et al., 1949), endomycin (WILKINS AND HENSHAW 1954), chlortetracycline (GREENE, 1952), penicillin (WALKER et al., 1951), polymyxin (KISTNER AND DUNCAN, 1954), trichomycin (MAGARA et al. 1954) and tyrothricin (IGER AND KUEFFERMAN 1955). With the exception of penicillin, which has proved of little value, and cortisone which is suppressive of symptoms only most of these agents have been reported upon more or less favourably but while many have equalled none have improved upon the oldest most tried preparation acetarsol (CATTERALL AND WILLIAMSON, 1955).

Failures are frequent particularly after subsequent menstrual periods. The causes of failure have been considered to lie in external reinfection and internal reinfection from residual trichomonads in the urine and Skene's tubules (NICOL et al., 1952). Indeed the surgical obliteration of Skene's ducts by electrocautery has been recommended for chronic cases (RIMA, 1956).

The need for an effective systemic drug has for long been apparent. The various substances so far tested by mouth have not so far met with success. These include atabrin (HAMMER et al., 1954) chloroquine (SWARTZWELDER, 1955), and thyroid extract (KREIG, 1954). Even psychotherapy has been recommended (FILLER, 1955). The present paper concerns the use of two substances used systemically viz *aminotrozole* and *trichomycin*.

## (2) Cases treated with *Aminotrozole*

### *General experience*

Aminotrozole (2-acetyl-amino-5-nitrothiazole) has been used for many years in the treatment and prevention of blackhead disease (entero-hepatitis) in turkeys - which disease is caused by a flagellated protozoon (WALETSKY 1950). COCKLER et al. (1955) showed that this drug had considerable anti-trichomonal activity *in vitro* and that, given orally or intra-peritoneally in mice infected with *T. foetus* it would eradicate the body-cavity infection in these animals. They also claimed it to be effective in experimental infections with *T. vaginalis* in mice.

PLENTL *et al.* (1956) treated 124 females with vaginal trichomoniasis with aminitrozole using a daily dosage of 300-600 mg for 6-10 days. In the higher dosage range subjective side reactions of nausea, abdominal pains, anorexia (and occasionally a dark discolouration of the urine) were disturbing although no abnormal changes were detected in the blood or urine. If the daily dose was reduced to 300 mg and the treatment spread over 7-10 days the side effects were obviated. Of 48 patients so treated a parasitological cure rate of 35% was reported. PEARL *et al.* (1956) claimed that aminitrozole in doses of 300 mg daily would eliminate culturally detectable trichomonads from approximately one third of women treated but these authors used also some local therapy at the same time. GARDNER AND DUKES (1956) gave 100 mg of aminitrozole orally three times a day for 15 days and stated that good results were obtained in 22 of 44 women treated.

In Britain, however, the treatment of vaginal trichomoniasis using aminitrozole by mouth has given entirely unsatisfactory results (e.g. WILLCOX, 1957; CATTERALL AND NICOL, 1957; BARNES *et al.*, 1957; DUNLOP *et al.*, 1958) and the promising claims made by the American authors have not been substantiated. The matter has been further reviewed in the U.S.A. by FEO AND FETTER (1958) who concluded that a dosage of 100 mg given 3-4 times a day for periods up to 10 days was not effective but in doses of 300 mg four times a day it had therapeutic potentialities although the toxic effects obtained were too great for general use.

#### *Personal experience*

Aminitrozole was given orally in 100 mg pink-coated tablets 2-4 times daily to 16 patients, *T. vaginalis* having been recovered from all by dark field examination before therapy. No local treatment was given. No untoward side reactions were noted but the results obtained were uniformly bad (Table I).

Thus of 16 patients treated with a total dosage of 1.8-4.9 g given in divided daily dosage of 300-400 mg for 6-14 days, 13 were followed and *T. vaginalis* was recovered after therapy from all.

In addition to the foregoing, aminitrozole was used also without success in the treatment of non-gonococcal urethritis (WILLCOX, 1957a). Of 49 patients treated with 1.8-2.1 g 45 were followed and there were 22 recurrences (48.9%).

Table I

Results of Treatment of Vaginal Trichomoniasis with Aminotriazole given Orally

Test dose g.	Test daily dose mg.	Duration of treatment (days)	Patients treated	Patients failures of	Trichomonads present at end of therapy
4.9	300-400	14	1	1	1
4.2	300	14	1	1	1
3.0	300	10	1	1	1
2.6	400	7	2	2	2
2.4	400	6	2	1	1
2.1	300	7	5	3	3
1.8	300	6	4	4	4
Totals			16	13	13

## (3) Cases treated with Trichomycin

## General experience

Trichomycin is a Japanese antibiotic made from the soil actinomycete *Streptomyces bachiyensis* which takes its name from the island of Hachijo from where the soil sample was originally obtained. It was isolated by Hosoya and his colleagues at the University of Tokyo. It is claimed to be potent against protozoal parasites, fungi, and yeasts. It is used topically in vaginal thrush trichomonatous vaginitis and fungal skin infections. It was shown to be effective locally in trichomonatous vaginitis by MAQARA et al. (1954). Although it has been used systemically in trichomoniasis reports from outside of Japan (e.g. by CATTERALL AND NICOL, 1957 and WILCOX, 1959a) have not been promising.

## Personal experience

Trichomycin has been given orally to 13 patients with trichomonatous vaginitis, *T. vaginalis* having been recovered before treatment by dark-field examination. Eleven patients received 2 tablets each of 20,000 units four times a day (a daily dose of 160,000 units) for periods of 3-7 days with a total dosage of 20-54 tablets or 400,000-1,080,000 units. Two patients were treated with tablets each containing 50,000 units. One received a total of 1,600,000 units over 4 days but the other lost her tablets before she had taken any and when she returned after one week trichomonads could not be found!

The results in the remainder were bad. One patient defaulted



PLENTL *et al.* (1956) treated 124 females with vaginal trichomoniasis with aminitrozole using a daily dosage of 300–600 mg for 6–10 days. In the higher dosage range subjective side reactions of nausea, abdominal pains, anorexia (and occasionally a dark discolouration of the urine) were disturbing although no abnormal changes were detected in the blood or urine. If the daily dose was reduced to 300 mg and the treatment spread over 7–10 days the side effects were obviated. Of 48 patients so treated a parasitological cure rate of 35% was reported. PEARL *et al.* (1956) claimed that aminitrozole in doses of 300 mg daily would eliminate culturally detectable trichomonads from approximately one third of women treated but these authors used also some local therapy at the same time. GARDNER AND DUKES (1956) gave 100 mg of aminitrozole orally three times a day for 15 days and stated that good results were obtained in 22 of 44 women treated.

In Britain, however the treatment of vaginal trichomoniasis using aminitrozole by mouth has given entirely unsatisfactory results (e.g. WILLCOX, 1957; CATTERALL AND NICOL, 1957; BARNES *et al.*, 1957; DUNLOP *et al.*, 1958) and the promising claims made by the American authors have not been substantiated. The matter has been further reviewed in the U.S.A. by FEO AND FETTER (1958) who concluded that a dosage of 100 mg given 3–4 times a day for periods up to 10 days was not effective but in doses of 300 mg four times a day it had therapeutic potentialities although the toxic effects obtained were too great for general use.

#### *Personal experience*

Aminitrozole was given orally in 100 mg pink-coated tablets 2–4 times daily to 16 patients, *T. vaginalis* having been recovered from all by dark-field examination before therapy. No local treatment was given. No untoward side reactions were noted but the results obtained were uniformly bad (Table I).

Thus of 16 patients treated with a total dosage of 1.8–4.9 g, given in divided daily dosage of 300–400 mg for 6–14 days 13 were followed and *T. vaginalis* was recovered after therapy from all.

In addition to the foregoing, aminitrozole was used also without success in the treatment of non-gonococcal urethritis (WILLCOX, 1957a). Of 49 patients treated with 1.8–2.1 g 45 were followed and there were 22 recurrences (48.9%).

400 mg, pendant une période de 6 à 14 jours avec une dose totale variant entre 1,8 à 4,9 g de produit.

13 malades furent suivies et le T V put être retrouvé, à la suite du traitement, chez toutes les malades.

L'amintrozole a été employé avec succès depuis quelques années pour la prévention de l'entérobérita du dinion, maladie causée par un protozoaire flagellé.

On avait prétendu qu'il était actif dans la trichomonose humaine.

Un antibiotique japonais, la trichomycine, avait également été indiqué comme ayant une activité dans cette maladie, par voie générale.

La trichomycine fut administrée par voie buccale à 13 malades atteintes de trichomonose du vagin, à des doses totales allant de 400 000 à 1 500 000 unités pendant 3 à 7 jours.

Une malade perdit ses comprimés avant d'en avoir pris un seul et une autre abandonna avant que l'on put observer les résultats du traitement.

On retrouva les trichomonas dans le vagin chez 10 (90,9%) des 11 malades restantes.

En conclusion, l'amintrozole et la trichomycine n'ont pratiquement eu aucune action sur la trichomonose du vagin, aux doses employées.

### *Zusammenfassung*

1. Es wird über die verschiedenen Behandlungsmethoden der Trichomonos vaginitis berichtet.

2. Diese Arbeit beschäftigt sich mit zwei Serien von Patienten mit Trichomonos vaginitis, welche mit Amintrozol und Trichomycin behandelt wurden.

3. Bei 13 von 16 Patientinnen, welche mit 1,8–4,9 g Amintrozol während 6–14 Tagen behandelt wurden, wurde nach Therapieende noch Trichomonos im Vaginalfluor nachgewiesen.

4. Bei 10 von 11 Patientinnen wurden nach der Behandlung mit Trichomycin noch Trichomonos nachgewiesen.

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center, Durham, N. C.

## The Treatment of Resistant or Recurrent Vaginal Trichomoniasis with Lactic Acid Jelly and Lactic Acid Douches

Traitement des trichomonasoses vaginales rebelles ou récidivantes  
par la gelée et les injections vaginales d'acide lactique

Die Behandlung von resistenter oder rückfälliger  
Vaginose mit Milchsäuregelee und Milchsäuredouchen

CLAUDIUS P. JONES, BAYARD CARTER and WALTER L. THOMAS

### *Introduction*

The problem of resistant or recurrent trichomoniasis is one with which most gynecologists are familiar. Therapy is either not effective, or what appears to be effective therapy is followed by recurrences or reinfections after cessation of treatment, or following subsequent menstrual periods. Temporary local eradication of trichomonads is frequently accomplished with a number of therapeutic agents. Unfortunately few of these are physiologic and many cannot be used for an extended time without the possibility of vaginal irritation or of allergic reactions.

Evidence tends to show that recurrences are not due entirely to the lack of response to local therapy. It is known that trichomonads can survive in sites not affected by vaginal therapy (BEDOYA, KEAN, YANCEY et al.). Furthermore, recent studies (BAUER, PERL et al., DUREL and ROIRON, BEDOYA, KEUTEL, DUREL) have shown that the asymptomatic exposed male is a more common source of reinfection than was previously believed. It is probable that reinfection occurs from both endogenous and exogenous sources. An ideal therapy

should eliminate sources of reinfection. With our present methods this very rarely occurs.

During the age of ovarian function, the use of acid preparations and particularly lactic acid, for the treatment of certain types of vaginal infections has a sound physiologic basis. Normally during this period the vagina is acid, the vaginal mucosa contains abundant glycogen and the incidence of lacto-bacilli (*Döderlein's bacillus*) and other aciduric bacteria is high. Furthermore most of the free acid in the vagina is in the form of lactic acid. Whether normal amounts of lactic acid depend on glycogen breakdown by bacteria or on other unknown factors has not been satisfactorily determined.

It is known, however, that the increased discharge in patients with trichomoniasis and with non-specific vaginitis is featured by lower amounts of lactic acid and by a high pH. In both forms of vaginitis the commonly associated features are the bacterial flora. This flora is composed principally of organisms belonging to the non-sporulating anaerobic, and microaerophilic groups. These organisms occur in symbiosis and in vitro produce both gas and a foul odor. Their optimum pH requirements for growth are in the range of neutrality. Although the question has not been satisfactorily settled, in clinical trichomoniasis it is likely that the associated bacteria may be equally responsible for the frothy odorous discharge.

Trichomonads occur in the vagina of patients who have no symptoms. Therefore, the diagnosis of clinical trichomoniasis is based on the patient's complaints as well as on the clinical and microscopic findings. Without the primary complaint of increased discharge other symptoms rarely occur. Secondary symptoms are mild to moderate pruritus vulvae, soreness irritation, burning, dyspareunia, odor and occasionally urinary frequency. The amount of discharge may vary from slight to amounts requiring the use of perineal pads. Clinically the discharge contains no mucus, is thin, is yellowish to green in color, and commonly is frothy and odorous. Cervico-vaginal petechiae frequently occur, but petechiae or frothy discharge are not pathognomonic of trichomoniasis. All of the symptoms are usually accentuated during or following the menses.

In patients with ovarian function, bacterial typing of gram stained vaginal smears is a valuable adjunctive method in the diagnosis of vaginal infections and in following patients during and after treatment. The presence or absence of lacto-bacilli (*Döderlein's*

bacillus) is a rough but good indication of the normality of the vagina in considering its bacterial content.

In bacteriologic studies patients with clinical trichomoniasis and non-specific vaginitis have as a rule type III vaginal smears. A type III vaginal smear shows no lacto-bacilli by Gram's stain.

Since not all patients without vaginal lacto-bacilli have vaginitis or increased discharge, smears which contain only lacto-bacilli (type I smears) should be regarded as "ideal" rather than as the absolute normal. The intermediate, or type II smear, contains mixed organisms in addition to lacto-bacilli. In the present study an attempt was made to use the smear method in addition to the direct microscopic examination for trichomonads as a partial guide to determine intervals between therapy. The treatment to be described was developed primarily for those patients who had failed to respond to other treatment, or who required prolonged therapy. No attempt was made to establish a "cure" as determined by follow up examinations after termination of treatment. This was not attempted because early in this study it was found that if therapy were discontinued, recurrences were common even in those patients who showed a complete reversion of the vaginal bacterial smear type from type III to type I.

### *Preliminary Studies*

The use of lactic acid for the treatment of vaginitis and cervicitis is not a new form of therapy (DAVIES, BLAIRS, GREENHILL). On the other hand, there are no studies which attempt to determine the proper dosages or methods of application required to obtain optimum results. The present study was undertaken because it had been noted that the symptoms in patients with resistant or recurring trichomoniasis could be controlled by increasing to the patient's tolerance, the amount of lactic acid (85% USP) used in warm water douches. The tolerance factor proved to be variable but the results obtained were superior to those obtained when the usual smaller amounts were used.

Because of this observation we undertook to evaluate: (1) the average patient's acceptance of a particular type of lactic acid jelly and lactic acid douche material containing amounts of lactic acid approaching the patient's tolerance (2) the effectiveness of the two methods of application when they were used alone or consecutively to control symptomatology in patients who had failed to respond to other treatment (3) the toxicity and complications associated with

the prolonged use of both preparations (4) the irritative properties of 5% lactic acid jelly when applied to the vaginal mucosa of albino rabbits (5) changes in the bacterial and protozoal flora of patients undergoing treatment.

### *Lactic Acid Jelly*

For the preliminary studies, lactic acid jellies were prepared in a base with polyethylene glycol as a surface active agent. Urea was added as a proteolytic agent.\* The amounts of lactic acid added to the base varied from 3 to 10%. With different concentrations clinical tests were done on patients in an effort to determine effectiveness and tolerance. During the initial studies it was found that some patients could tolerate 10% jelly without difficulty. On the other hand, marked burning was a common complaint in other patients. In general, the severity of the burning appeared to be related to the degree of the vulvovaginal irritation. However, burning was not a constant complaint and tolerance in some patients appeared to be associated with psychosomatic factors. Despite burning patients who tolerated and continued the use of 10% jelly showed clinical improvement with a decrease in the degree of hyperemia and vaginitis. Further tests showed that the least amount of lactic acid which could be used in the base and which still would produce relatively good results was in the range of 5 to 6%. Smaller concentrations were consistently less effective. With 5% jelly vulvar burning still occurred in some patients during the initial stages of therapy. This did not, however, prove to be a problem when the patient was informed that it would occur, but would improve as the irritation decreased and that no harm would result.

### *Lactic Acid Douches*

It was found that 5% and stronger lactic acid jellies were more effective than strong lactic acid douches in the temporary eradication of the trichomonads from the vagina of patients with severe infections. However, when the jelly therapy was terminated, recurrences almost invariably occurred. From the patient's standpoint, long term jelly therapy of any type is regarded as "extremely messy." Because of this complaint, jelly was used in the initial stages of treatment of the severe infections and douches for the milder infections and for prolonged therapy to prevent recurrences.

---

\*The acid jelly is to be made available as Pernox Jel by Westwood Pharmaceuticals, Buffalo, New York.

The lactic acid used as a douche was 80% lactic acid with polyethylene glycol as a surface active diluent, sodium dioctyl sulfosuccinate as a surface active agent \*

When mixed with warm water it produced a "sudsy" type douche which was preferred by patients who had the opportunity to use the special solutions and the 85% USP lactic acid. Theoretically the surface active solution should be superior but no controlled comparison studies were done.

Since only strong douches appeared to be very effective, it was decided to lengthen the interval between douches rather than to decrease the concentration of lactic acid. Initially amounts of four tablespoonfuls (two ounces) in one quart of warm water were used for some patients. Eventually this amount was reduced to two tablespoonfuls in one quart of water and this amount appeared to be the minimum amount which would produce satisfactory results. With this amount of lactic acid we did not advise more than one douche daily. As soon as possible the interval between douches was increased. One quart of water proved adequate for a single douche. For the patients seen by the principal investigators attempts were made to regulate the interval between douches by the patient's response, as based on repeat vaginal examinations, the presence or absence of trichomonads and by changes in the bacterial flora as shown by the presence of lacto-bacilli.

### *Animal Experiments*

The irritative properties of the 5% lactic acid jelly were studied by daily instillations into the vaginas of female albino rabbits. For controls two vaginal jellies were studied in a similar manner. One control jelly was an experimental cream containing 0.1% gentian violet. The second cream contained 10% sulfathiazole. At varying times during sixteen days the rabbits were sacrificed and their vaginas were photographed and examined for evidence of irritation. Of the three jellies tested the lactic acid jelly was found to be the least irritating and was completely non irritating in seven of nine test animals. In contrast, varying degrees of irritation were present in all of the eighteen test animals used for testing the two control formulas.

---

\*The acid douche is to be made available as Fernox Douche by Westwood Pharmaceuticals, Buffalo, New York.

### *Material*

One hundred and forty two patients were treated with douches or a combination of jelly followed by douches. In one hundred and thirty nine patients the diagnosis was trichomoniasis and in three patients the diagnosis was non-specific vaginitis. Twenty seven of the one hundred and forty two patients were excluded for one or two reasons: nine were excluded for lack of follow-up examinations and eighteen for lack of necessary laboratory data. The eighteen patients with incomplete laboratory data were treated by two outside cooperating physicians who considered the results excellent in thirteen patients. Two patients were still under observation and for one patient there was no follow up.

Of the one hundred and fifteen remaining patients, eighty four were private patients and thirty one were clinic patients. One hundred three patients were white, eleven were colored and there was one Indian. Ninety five patients were married, eight were single, seven were divorced, four were separated, and one was a widow. Twenty four patients were nulliparous and the remaining were multiparous. Five of the patients were pregnant. Ten were less than twenty years of age, thirty were between twenty and thirty years, fifty three were between thirty and forty years, fourteen were between forty and fifty years, and eight were between fifty and sixty years.

The eighty four private patients were patients of twenty different physicians. Thirteen of the physicians were former residents now doing private practice and seven were members of our present upper staff. An outline suggesting methods of therapy was furnished all outside cooperating physicians.

Of the one hundred and fifteen patients with complete data ninety two gave a history of previous treatment. All of the common forms of therapy: oral as well as local were listed. Two patients had had elsewhere hysterectomies apparently in misguided attempts to control the vaginal discharge. The duration of the symptoms ranged from a few weeks to ten years or more. Some of the patients were receiving treatment prescribed elsewhere when first seen. Previous treatment was either denied or not recorded in the history of seventeen patients. Several of the patients seen by the principal investigators had a history of previous psychiatric consultations and were referred back to the psychiatrist after the vaginal discharge was under control.



*Methods of Treatment*

Trichomoniasis as a syndrome may cause slight discharge, partial disability because of profuse discharge, irritation, foul odor use of perineal pads or dyspareunia. For this reason we attempted to individualize each patient and vary the treatment accordingly. For example some patients with only minor symptoms were adequately controlled after a short period of daily douches and by douches at or following the menses. Other patients with moderate symptoms were started on daily douches with a more gradual lengthening of the interval between them. Difficult infections, or infections which failed to respond satisfactorily to the above regimens received jelly therapy prior to the use of douches. Those patients received jelly therapy twice daily for a minimum of fourteen days. While on jelly they were instructed not to take douches or to use perineal pads or tampons, but were advised to wear tight fitting cotton underpants and to make frequent changes. Sponge baths and showers were permitted as desired but tub baths were discouraged. When vulvar irritation was present patients were advised that burning would occur following the use of the jelly but that the burning would not produce more irritation.

Since we were attempting to evaluate symptoms during treatment and to determine the ability of the acid to rid the vagina of trichomonads or to change the bacterial flora, the routine in our vulvovaginitis clinic was outlined as follows: On the initial visit the patient's history was taken on a special history sheet. This sheet stressed symptoms, duration, amount of disability previous treatment, etc. On each return visit the same method of questioning was used. When the diagnosis was obvious on the first visit as determined by symptoms, hanging drop and smear type, the patient was started on therapy. When there was a suspicion of a complicating mycotic infection and the fungus could not be detected by direct microscopic examination, therapy was delayed until the result of the fungus culture was known.

Initially most of the patients were started either on jelly therapy twice daily or on one lactic douche daily. During the initial stages of treatment patients returned at two week intervals for reevaluation. If on the first return visit, patients on jelly were free of trichomonads, they were told to take one douche daily for two weeks. Reevaluation thereafter was done on the basis of the hanging drop and the smear type, i.e. the presence or absence of lacto-bacilli. Once the interval between douches had been increased the patient was seen less often

but advised to decrease the interval between douches if she had an increase in discharge. Treatment was important during menstruation and was not interrupted. Instructions were given to all patients on the proper method of taking a douche.

### *Results*

Results are not reported as cures. Most of the patients seen by the principal investigators were on spaced douches at the time of the last vaginal examination. Patients who stopped therapy against advice and were seen later with a recurrence were included in the negative group provided they were negative on previous active therapy. This was an indication of control rather than cure. One hundred four of the one hundred twelve patients with trichomoniasis were negative and were asymptomatic when last seen. The three patients with non-specific vaginitis showed normal vaginas and were asymptomatic. Eight patients on douches had positive microscopic examinations for trichomonads but were relatively asymptomatic. This group probably could have been rendered trichomonads free by decreasing the interval between douches.

### *Influence on Bacterial Flora*

Acidification of the vagina with lactic acid influenced the incidence of lactobacilli as evidenced by changes in smear type. Despite the fact that smear types were not recorded on all patients treated by outside physicians a total of sixty-two of eighty-nine patients showed in smears lacto-bacilli which were not present at the beginning of therapy. This indicates that the inoculation of the vagina with lacto-bacilli is not necessary provided the pH of the vagina is altered. Although some patients developed type I smears, the most common change was to type II smears which showed varying percentages of lacto-bacilli. Vaginal smears were used as a rough index for douche spacing but it was found that the development of type I smears did not indicate cure and that if therapy were stopped recurrences occurred in some patients with type I smears.

### *Associated Therapy*

Intravaginal hormonal therapy was used prior to or associated with lactic acid therapy in those patients who showed evidence of

atrophic vaginal changes. This group was placed on lactic acid treatment if the hormonal therapy failed to control the trichomoniasis. Patients who had had the ovaries removed were given oral Premarin in addition to lactic acid therapy.

### *Contraindications and Complications*

Lactic acid vaginal therapy was contraindicated in patients who were vaginal carriers of *Candida albicans*. Carriers became symptomatic and the symptoms were intensified in patients with clinical mycotic infections. For this reason we did not use this therapy in diabetic patients and but rarely in the pregnant patient. On the other hand, some of the patients developed positive vaginal cultures for *Cryptococci* and the less pathogenic species of *Candida* while on therapy which did not interfere with treatment. Seven patients seen by the principal investigators developed symptomatic vaginal mycotic infections while receiving lactic acid therapy. All seven of the patients had positive vaginal cultures for *Candida albicans* and all were negative for trichomonads at the time of the mycotic complication. Mycotic vulvovaginitis should be suspected in those patients who develop vulvar pruritus while on lactic acid therapy.

### *Desquamation of Epithelium*

Some patients while on therapy showed excessive desquamation of the squamous epithelium of the vagina. This desquamation was not accompanied by hyperemia or by irritation and probably represented a harmless temporary reaction. Desquamation occurred only in the superficial layers of squamous epithelium and the basal layers were not involved. This reaction was commonly observed during the initial stages of treatment when the patient was using jelly twice daily or during the period of daily douches. When the interval between douches was lengthened, desquamation was not a problem. Occasionally patients complained of the complete lack of discharge or of excessive dryness.

### *Burning*

It is known that when marked irritation is present vulvar burning is a common complication of many types of vaginal jelly or douche therapy. As a rule the burning is in proportion to the degree of

irritation of the vulva and vagina. With lactic acid, burning occurs primarily in the initial stages of treatment and decreases as the irritation and hyperemia improve. When informed that in the initial phases of treatment burning might occur, but would not increase the irritation present, most patients tolerated the treatment quite well.

### *Comments*

It is increasingly evident that the so-called "trichomoniasis syndrome" is a chronic recurrent infection featured by periods of quiescence and exacerbations. Regardless of the therapy the temporary eradication of trichomonads from the vagina is not evidence of cure. In certain patients recurrences or reinfections are the rule rather than the exception.

Whether it is wise to regard trichomoniasis as one of the true venereal diseases is debatable. On the other hand there is considerable evidence that the exposed asymptomatic male is a common source of reinfection. Furthermore, many patients with severe infections require prolonged treatment to control symptoms and to prevent reinfections. Because of the possibility of reinfection from both endogenous and exogenous sources there is no entirely satisfactory treatment now available.

### *Conclusions*

(1) A method of therapy using a particular type of lactic acid douches or a combination of lactic acid jelly and lactic acid douches has been described.

(2) This method of treatment has been of value in the treatment of resistant or recurrent infections.

(3) It is recommended that patients receiving this therapy be individualized and followed in order that proper spacing of douches may be determined.

(4) Prolonged use of lactic acid had a marked influence on the incidence of lacto-bacilli in the vagina of patients undergoing therapy.

### *Summary*

A method of therapy for the treatment of vaginal trichomoniasis using a special type of lactic acid douches or combination of special lactic acid jelly and lactic acid douches is described. The method of treatment is designed primarily for those patients with resistant or recurrent infections and who require prolonged therapy for the prevention of reinfections or recurrences. A high percentage of patients with severe recurrent

infections were symptomatic and free of trichomonads while on active therapy. No attempt was made to establish cure as determined by follow-up examinations after termination of treatment. However, efforts were made to establish the minimum amount of therapy necessary to keep the patient symptomatic and free of vaginal trichomonads.

It is increasingly evident that the so-called "trichomoniasis syndrome" is a chronic recurrent infection featured by periods of quiescence and exacerbations. Because of the possibility of reinfection from both endogenous and exogenous sources there is no entirely satisfactory treatment now available. Furthermore, many patients with severe infections require prolonged treatment to control symptoms and prevent reinfection. During the age of ovarian function, the use of acid preparations, and particularly lactic acid for the treatment of certain types of vaginal infections has sound physiologic basis. The prolonged use of lactic acid has marked influence on the incidence of micro-organisms in the vagina of patients undergoing therapy.

### References

Les auteurs décrivent une méthode de traitement de la trichomonose du vagin mettant en œuvre une douche lactique d'un type spécial ou une association d'une grêle spéciale à base d'acide lactique et de douches à l'acide lactique. Ce traitement réussit particulièrement aux malades atteintes d'infections résidantes ou récidivantes, notamment un traitement prolongé destiné à éviter la réinfection ou les rechutes. Une proportion importante de malades souffrant antérieurement d'infections récidivantes graves ne montrent ni symptômes ni trichomonas au cours du traitement. On a essayé sans de contrôler la guérison, celle-ci peut être établie par des examens ultérieurs après arrêt du traitement. Toutefois on essaye d'établir le traitement minimum nécessaire à la suppression des symptômes et à l'absence de trichomonas dans le vagin.

Il est de plus en plus évident que ce que l'on nomme habituellement le syndrome de la trichomonose est une infection chronique récidivante caractérisée par des périodes de repos et d'aggravation. Du fait de la possibilité de réinfection d'origine endogène et exogène, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement véritablement satisfaisant. De plus de nombreux malades atteints d'infection grave nécessitent un traitement prolongé pour faire disparaître les symptômes et prévenir la réinfection. Au cours des années où la fonction ovarienne est active l'emploi de préparations acides, particulièrement l'acide lactique, au cours du traitement de certains types d'infections vaginales, repose sur des bases physiologiques évidentes. L'emploi prolongé de l'acide lactique ne influence marquée sur la fréquence des bacilles lactiques dans le vagin des malades en cours de traitement.

## Zusammenfassung

Es wird eine Methode der Therapie gegen vaginale Trichomonas beschrieben. Eine besondere Art von Mischinfektionen oder die Kombination einer speziellen Mischinfektion wird mitgeteilt. Die Methode der Behandlung ist vor allem für jene Patientinnen geeignet, die eine rezessive Infektion aufweisen und eine verstärkte Therapie zur Verhinderung der Reinfektion benötigen. Ein großer Prozentsatz der Patientinnen mit akuter Infektion war während der aktiven Therapie symptomfrei. Es wurden Versuche gemacht, das Maximum der nötigen Therapie festzustellen, um eine Patientin von Trichomonas freizuhalten. Das sogenannte Trichomonassyndrom ist eine chronische Reinfektion in Perioden der Ruhe und der Exacerbation. Wegen der Möglichkeit einer endogenen und exogenen Reinfektion besteht noch keine befriedigende Behandlungsmethode. Viele Patientinnen benötigen eine lange Behandlung zur Verhütung der Reinfektion. Während der Jahre da die Ovarialfunktion abkl. ist, ist der Gebrauch von Mischinfektionspräparaten für die Behandlung von gewissen vaginalen Infektionen eine geeignete physiologische Regel.

## A propos du traitement de la trichomonose uro-génitale féminine

The Treatment of the Urogenital Trichomonas Infection in the Female

Über die Behandlung der weiblichen Urogenitaltrich.

†

A. SIMOULET Paris, France

L'examen clinique et le traitement de 154 partenaires féminines d'hommes atteints d'urétrites à trichomonas vaginalis nous incitent à préciser les points suivants

1 Chez la femme, quels que soient les résultats apparents du traitement général associé au traitement vaginal local et son efficacité immédiate, il nous semble indispensable par prudence de vérifier la possibilité d'existence d'un foyer urétral ou para-urétral et en cas de découverte de le traiter

Chaque fois que la trichomonose uro-génitale du partenaire masculin rechute après reprise des rapports, dans tous les cas de récurrence ou de rechute de la trichomonose féminine, il faut pratiquer un examen clinique précis de toute la zone urétrale. Le prélèvement urétral doit se faire en exprimant l'urètre (selon la technique préconisée par DUREL) en même temps il faut rechercher la sécrétion qui peut apparaître après expression des glandes de Skène ou de Bartholin.

En cas de résultat bactériologique négatif (Giemsa ou mieux culture), il est nécessaire de recommencer les examens, après réactivation uréthro-vésicale à l'aide d'une instillation au nitrate d'argent à 0,5 % par exemple. Après réactivation de ce genre, nous avons trouvé des trichomonas vaginalis chez 16 femmes, partenaires d'hommes atteints d'urétrite à trichomonas vaginalis, alors que des examens vaginaux répétés étaient constamment restés négatifs.

Le tableau suivant résume la fréquence des localisations para-vaginales dans une de nos statistiques

Positives partielles d'hommes  
soumis d'urètres à T. V

39

	Uretra	Lésions sous-vaginales de T. V		Uretra
		gl. Skène	gl. Barthol.	
14	+			
16	+	+		
13	+	+		+
9		+		
3	+		+	
2				+

En plus du traitement général (un nouveau dérivé de l'Imidazole l'hydroxy 2-éthyl-1-méthyl-2 nitro-5-imidazole - le 8823 R. P - utilisé pour la première fois en 1959 par DUREL, ROIRON BOREL et nous-mêmes donne depuis quelques mois des résultats fort encourageants) il faut, dans ces formes urétrales de la trichomonase féminine, prescrire un traitement local.

Nous avons utilisé avec des succès variables des colorants, des crayons urétraux à base de sulfonamide, d'un composé arsenical, d'acide borique et de lactose et une gelée urétrale à 5 % de 8823 R. P

Les prescriptions valables pour tout foyer urétral s'imposent mise à plat des glandes de Skène avec l'électrode bi-active de DUREL, instillation dans les parois de l'urètre et dans les glandes de Skène d'antiseptiques divers, instillations à l'aide de l'aiguille courbe à pointe mousse, mise à plat des bartholinites...

2° Bien que dans des cas rares, l'apparition ou la disparition du trichomonas vaginalis semble obéir à des lois mystérieuses (apparition sans notion de rapports suspects immédiats disparition sans traitement soit spontanément soit après récupération d'un bon état général ou hormonal) le traitement simultané des partenaires s'impose si l'on veut obtenir de bons résultats. Les exceptions à cette règle, soumises à des examens approfondis, ont presque toujours révélé la présence d'un foyer local. Dans les cas tenaces, il faut expliquer à la malade qu'il est nécessaire de répéter les cures thérapeutiques prescrites et même de les alterner avec un certain rythme, par exemple tous les douze jours qui survient chaque fin de règles et ceci pendant plusieurs mois.

Notons que chez 21 couples, récidivistes du trichomonas vaginalis ayant leur vie conjugale complètement perturbée par cette infestation, la guérison n'a pu être obtenue qu'après cessation des rapports sexuels

et prescription de traitements locaux et généraux rigoureusement simultanés.

Notons aussi que sur 40 malades atteintes de trichomonas vaginalis et bactériologiquement guéries, la reprise des rapports avec leur partenaire habituel masculin non traité a entraîné 36 rechutes.

3 La diversité et l'incertitude des traitements classiques jusqu'ici proposés font insister sur le retentissement social de la trichomonase uro-génitale et sur la nécessité d'une *cure thérapeutique psychosomatique presque systématique*.

Cette thérapeutique consiste tout d'abord à « entrer dans le jeu » en écoutant patiemment ses malades : peu à peu on essaie de découvrir ce que cache l'anxiété : culpabilité d'un rapport extra-conjugal, crainte d'engendrer des enfants mal formés, soucis familiaux ou professionnels. Pour l'équilibre du couple il est souvent dangereux d'interdire les rapports sexuels que l'on conseillera protégés. Il est en tous cas bien souvent nécessaire de convoquer ensemble les deux partenaires, pour essayer de démontrer qu'il est impossible de définir les responsabilités respectives. Chez 154 femmes partenaires d'hommes atteints d'uréthrites à trichomonas vaginalis examinées, nous avons constaté dans 20 % des cas l'installation ou l'augmentation de la frigidité. En même temps que le traitement trichomonasique, nous prescrivons dans tous les cas des cures de *Largactil* de *Nerphen* etc. et dans quelques cas nous demandons l'aide d'un psychiatre.

4 Signalons que nous avons relevé des flambées de vaginites ou de localisations urétrales à trichomonas vaginalis chez des malades ayant des troubles articulaires et venant de recevoir un traitement à base de cortisone ou de butazolidine : dans une de nos statistiques, nous trouvons 12 cas de trichomonase uro-génitale féminine apparaissant au décours de rhumatismes inflammatoires chez des malades ayant eu des trichomonas vaginalis dans les antécédents.

### Résumé

Ces quelques considérations sur la trichomonase uro-génitale féminine nous confirment dans notre idée : que la trichomonase est une maladie dont le mode de contamination est en général celui des maladies vénériennes ; que la trichomonase vaginale de Dorozi est pas seulement vaginale et que bien souvent la découverte d'un foyer local urétral explique les rechutes : qu'enfin, il semble indispensable, dans 80 % des cas, de prescrire en plus des thérapeutiques anti-trichomonasiques une cure psycho-somatique.



*Summary*

The author's few considerations regarding genitourinary trichomoniasis in the female have confirmed the opinion that trichomoniasis is a disease the way of contamination of which is generally that of venereal diseases; that trichomonas vaginalis is not exclusively vaginal and the discovery of local urethral focus frequently furnishes an explanation of relapses, and finally that in 80% of cases it seems essential to prescribe psychosomatic therapy in addition to antitrichomonal therapy.

*Zusammenfassung*

Einige Betrachtungen über die urogenitale Trichomonasinfektion bei der Frau bestärken den Autor zur Überzeugung, daß die Trichomonose eine Krankheit ist, deren Übertragung im allgemeinen auf die gleiche Weise vor sich geht wie diejenige von Geschlechtskrankheiten. Bei 80% der Fälle scheint es wichtig, neben der Antitrichomonasentherapie auch Psychotherapie anzuwenden.

Dept. of Gynecology and Obstetrics Nippon Medical College, Tokyo Japan

## Therapeutic Effect of Antitrichomonad Drugs in Female Trichomoniasis

Action thérapeutique des produits antitrichomonadiques  
dans la trichomonose féminine

Die therapeutische Wirkung von Antitr'  
bei der Frau

143-147

MARUO MAGARA\* JUNICHI NAKAMURA, EISAKU AMINO,  
and FUMIO NITTONO\*\*

Female trichomoniasis was treated with four drugs trichomycin discovered by Hosoya, AF 1231 discovered at the Research Institute of Meiji Seika, 2-acetylamino 5-nitrothiazole, 3-acetylamino 4-hydroxy phenylarsonic acid and the therapeutic effects of the four were compared.

### *I Antitrichomonad action in vitro*

Trichomonads were cultured on liquid medium (Vf Bouillon), to which the four drugs were respectively applied. The results obtained are shown in table I.

Table I

Trichomonocidal action of various antibiotics and chemicals on culture

Drug	Amount needed for the inhibition of the growth of trichomonads
Trichomycin	2.5 $\mu$ mol
AF 1231	ca. 6
2-acetylamino-5-nitrothiazole	5

## II Clinical Results

### (1) Effect of Trichomycin

(a) Results of the treatment for trichomonas vaginitis with trichomycin vaginal tablets

Trichomonas-positive patients were given trichomon vaginal tablets containing 50 mg of trichomycin. In all 235 patients tested, only one or two vaginal tablets of trichomycin were needed to eradicate trichomonads temporarily. The results are shown in table II. When the medication was discontinued after 4 or 5 doses, there was a recurrence within about one week continued administration for 10 days resulted in negative smears for a longer period. No side reactions due to trichomycin were observed in any of the patients.

Of 77 cases of the infestation seemingly cured by the treatment, on examination one month later 13 cases were found to have relapsed.

Eight of 49 cases examined one to three months after completion of the treatment had relapsed. However, among 21 cases examined 3-6 months after treatment, and 12 cases examined 6-12 months after treatment, none had a recurrence of the infestation (Table II).

Table II

Cases temporarily cured of trichomonas vaginitis by the use of trichomon vaginal tablets  
389/399 = 100

Cases with recurrence of trichomonas vaginitis after temporary cure of the infestation

in first month	in 1-3 months	in 3-6 months	in 6-12 months
13/77 = 17%	8/49 = 16%	0/21 = 0%	0/12 = 0%

From the above results it is seen that there was recurrence of trichomonas infestation in 32% of the patients and most of the relapses occurred within three months after the end of the treatment.

(b) Treatment of urinary tract trichomoniasis by oral administration of trichomycin in doses of 20,000-60,000 units per day

In order to prevent the recurrence of trichomonas vaginitis it is necessary that other organs such as the bladder should be disinfected and also that trichomonads in the rear urinary tract be destroyed. Since the application of vaginal tablets does not act upon trichomonads in the bladder oral administration is necessary. Trichomycin was administered daily in doses of 20,000-60,000 units orally to 32 patients whose urine contained trichomonads. In male patients trichomonads could not be detected in the urine

5 to 52 days, 21 days on the average, after starting oral administration. The average total dose of trichomycin used was about 900 000 units. Only 3 to 10 days were sufficient to obtain negative result in the urine of the partners. In the latter cases the average total dose used was about 450 000 units.

(c) Therapeutic results in urinary tract trichomoniasis by oral administration of trichomycin in doses of 240 000 units per day

When 61 similar cases were treated by oral administration of trichomycin in dosages of over 100 000 units (mostly 240 000 units) per day 57 of them were able to eliminate the trichomonads from the bladder within a period ranging from a minimum of 2 days to a maximum of 26 days, with an average of 6 days. In these cases, the average total dosage used was approximately one million units. The trichomonads in the urine of the partners were more quickly eradicated.

The experimental results of the oral administration of trichomycin show that about 95% of the patients demonstrated temporary disappearance of trichomonads from the urinary tract, as summarized in table II. However follow-up observation of 21 cases after one month revealed recurrence of the infestation in 2 cases. On examination one to three months after the termination of the treatment, 3 out of 17 cases had relapsed. In contrast to these results 11 cases examined after 3-6 months and also 5 cases examined after 6-12 months from the completion of the therapy did not show any recurrence.

Table III

Cases temporarily cured of trichomonas cystitis by the use of trichomycin oral tablet  
89/93 = 95%

Cases which relapsed after temporary cure of trichomonas cystitis

In one month	in 1-3 months	in 3-6 months	in 6-12 months
2/21 = 9%	3/17 = 18%	0/11 = 0%	0/5 = 0%

As seen from the above results, recurrence of urinary tract trichomoniasis occurs mainly about three months after the termination of the treatment as in the case of trichomonas vaginitis. Incidence of relapse is 26% consequently frequent observation and examination are required for at least 3 months after beginning the treatment, and as soon as relapse is detected, the treatment should be repeated.

## (2) Effect of Antibiotic AF 1231

### (a) Effect of antibiotic AF 1231 vaginal tablets:

Of 18 cases with trichomoniasis, 15 cases showed effective

elimination of trichomonads when AF tablets were used just once, and two after administration of the antibiotic twice. We continued administration for a further 10-14 days, but the precise follow up data have not yet been confirmed at the time of writing. Our general impression, however is that there may well be numerous relapses after treatment with AF.

(b) Treatment of urinary tract trichomoniasis by AF oral tablets

AF 1231 oral tablets were given to a patient who had been positive for trichomonads in the bladder. The patient was given one tablet (50 mg) four times a day for 5 days. Examination of the urine five days later showed it to be negative for the organism. Other cases are now under observation.

(3) *Effect of 2-acetyl-5-nitrothiazole*

(a) Treatment with 2 acetyl-5-nitrothiazole vaginal tablets

A few cases were treated with vaginal tablets in a dosage of one tablet daily. The treatment resulted in eradication of trichomonads in 1-3 days. However even when the treatment was continued for 10 days, the recurrence of trichomonad infestation was not infrequently observed. 2 of 6 cases when examined after 1 week from the treatment, 6 to 10 after 2 weeks. 4 of 6 cases after 3 weeks, 3 of 3 cases after 4 weeks had relapses. Untoward side effects were also serious. Many of the patients complained of itching of the external genitalia and showed congestion of the vaginal wall after receiving as little as 2-7 tablets but mostly about 10 tablets.

(b) Treatment with oral tablets

Oral tablets were given to 16 patients in a dosage of 300 mg daily for 10 days. Eleven of them showed temporary disappearance of the organisms. The incidence of recurrence was 2 of 2 cases after one week of treatment, 3 of 4 cases after 2 weeks. 1 of 1 after 3 weeks, 0 of one case after 4 weeks. It can be said that nearly all the patients relapsed.

(c) Trichomoniasis of the bladder

Presence of trichomonads in the bladder following oral intake of the tablets was investigated. Out of 6 cases treated 5 cases had temporary disappearance of the organisms but the follow-up examination 5 weeks later showed that one of three cases had relapsed.

Seven of the total of 22 patients who received oral medication complained of gastralgia and epigastric fullness, and four had generalised eruption due to the drug.

*(4) Effect of 3-acetylamino-4-hydroxyphenylarsonic acid*

Twenty patients were given 2 vaginal tablets of 3-acetylamino-4-hydroxyphenyl arsonic acid daily. Trichomonas disappeared temporarily in all cases. There was recurrence of the disease in none but one case at follow up examination one week later one of 7 cases 2 weeks later 2 of 5 cases 3 weeks later, 4 of 10 cases 4 weeks later. Side effects due to the medication were negligible.

*Summary*

All four drugs showed fairly high incidence of recurrence of the infection when only the vaginal tablets were used. The causes of relapse were firstly trichomonad infection is present not only in the vagina, but also in the urinary tract; secondly trichomonads can infect the urogenital organs of the partners of the patients. Therefore, the treatment of female trichomoniasis should be carried out in the following way

- (1) vaginal tablets applied locally;
- (2) simultaneous administration of oral tablets;
- (3) the partners of the patients must be given the drug orally at the same time.

These three methods must be applied simultaneously and the treatment must be continued for more than 2 weeks.

*Résumé*

Les auteurs ont traité le trichomonas chez la femme avec 4 produits:

- a) le trichomycine;
- b) PAP 1231
- c) l'acétylamino-2 nitro-5 thiazole
- d) l'acide acétylamino-3 hydroxy-4 phénylarsonique.

Ils comparent ensuite les résultats obtenus avec ces 4 produits. Les 4 produits ont montré un pourcentage de réinfection assez élevé lorsque les comprimés vaginaux étaient employés seuls.

Les causes de rechutes furent:

1° le fait que l'infection à trichomonas est pas seulement présente dans le vagin, mais dans le système urinaire;

2° les trichomonas peuvent contaminer les organes génito-urinaires des partenaires des malades.

Le traitement de la trichomonas chez la femme devrait donc s'établir comme suit:

- 1° application locale de comprimés vaginaux;
- 2° administration simultanée de comprimés par voie buccale
- 3° traitement simultané des partenaires par voie buccale.

Ces trois points doivent être suivis simultanément pendant plus de 2 semaines.

*Zusammenfassung*

Die angewandten Medikamente zeigten eine relativ hohe Rezidivrate, wenn nur vaginale Tabletten angewandt wurden. Die Ursache des Rückfalls bestand darin, daß sich Trichomonas nicht nur in der Vagina, sondern auch im Harntrakt befindet; ferner kann Trichomonas die Urogenitalorgane des Partners der Patientin befallen. Aus diesem Grund sollte die Therapie wie folgt durchgeführt werden:

1. vaginale Medikamentenapplikation;
2. orale Behandlung
3. orale Medikamentenapplikation für den Partner der Patientin.

In the male, a 10 cm urethral bougie is introduced into the urethra every 12 hours, taking the same precautions as the female as regards evacuation of the bladder.

Treatment is continued for 7 days. In some cases, only 6.

The urethral bougies have the following composition: Stovarsol 7.5 g, sugar 15 g, gum arabic 10.5 g, lactose 3 g, lanolin 3.5 g, glycerin 2 g, water 2 c.c., divided into 30 bougies 10 cm long each containing 0.25 g of Stovarsol. Any other excipient may be used as long as it melts readily at body temperature and has sufficient consistency to permit easy introduction into the urethra.

### *III Proof of Cure*

It is necessary to establish an international "proof of cure"

"Clinical proof" is absolutely valueless, only "parasitological proof" is of any value. Trichomoniasis is cured only when there are no trichomonads in the discharge.

But in practice it is not always easy to know when trichomoniasis has been cured, even when trichomonads are not found in the exudate, for the following reasons: (i) Application in the vagina of a drug that is active against trichomonads almost always causes the disappearance of the organisms, at least temporarily. If the trichomoniasis is not cured, they reappear, generally within 2 to 3 weeks. Consequently a female cannot be considered cured if no trichomonads are found in the vagina immediately after treatment. (ii) Trichomonads are difficult to detect in the female urethra. A negative finding is of no value as proof of cure. (iii) It is even more difficult to detect trichomonads in the male urethra and a negative finding after treatment has even less value as a proof of cure. (iv) When the vaginal discharge contains a large number of leukocytes detection of trichomonas can be extremely difficult. A negative finding is therefore of little value.

If trichomonads persist in any localization in the female after treatment, they soon reappear in the vaginal discharge. If they persist in the male, they reappear in the vaginal discharge of the partner 8 to 10 days after sexual intercourse. For this reason, I recommend looking for trichomonads in the vagina after treatment to determine whether or not trichomoniasis has been cured. If the patient is married, she must have had sexual intercourse with her husband after treatment.

The test is always made by examining a fresh vaginal smear. If necessary the test is repeated several times. As a result of long

experience, I am convinced this is the most satisfactory and reliable procedure.

I consider that the treatment has *failed* if a single trichomonad is found in any test.

I consider that the *treatment has been effective* when no trichomonads are found in the vaginal exudate 2 to 3 months after the end of treatment and the discharge is not microscopically suspicious.

I consider a *male is cured* only if his partner, after normal sexual intercourse with him, has no trichomonads in the vagina after the same lapse of time. Under such circumstances, I pay no more attention to him.

There can *never* be certainty that *an unmarried male is cured* (even when symptoms, if any have disappeared) until the vagina of a partner has been examined two months after intercourse. If no trichomonads are found, it can be stated that he is cured.

#### IV *Problem of Reinfection after Treatment*

In treated patients, if there remains any focus of trichomonad infection, the organisms will spread from such focus to the more typical sites. Such cases are *relapses* and the treatment is considered a failure.

But if trichomonads return as a result of a new infection, it is a case of *reinfection*. This point may sometimes be easily settled by questioning, but in other cases it may be very difficult or even impossible. If trichomonads are found after tests have been consistently negative during 4 to 6 months after treatment, it is certainly a reinfection.

When there is great sexual promiscuity reinfection is very frequent and a cure is impossible to obtain.

#### V *Statistics and Results*

Among the cases of trichomoniasis which I have seen and treated, I have been able to follow 44 females who were examined more than two months after treatment. They included 30 married women whose husbands also were treated, 5 widows, 4 divorcees, 5 unmarried women.

Very frequently the treatment produced urethral irritation in both males and females, which disappeared spontaneously within a few days after the end of treatment. In a few cases I observed true cystitis



Clinique gynécologique et obstétricale, Université d'Etat, Gand, Belgique  
Dir.: Prof. Dr. F. de Roy

## Traitement de la vaginite à trichomonas à l'aide de dérivés de l' Amino 2, Nitro-5, Thiazol

Treatment of Trichomonas vaginitis with Derivatives of 2-Amino-5-Nitrothiazole  
Behandlung der Trichomonas vaginitis mit Derivaten von Amino-2 Nitro-5 Thiazol

M. THIERY, G. OGHENA, J. CASPARY ET A. WAEFFELAER  
Gand, Belgique

Dès la fin de 1956 et suite aux publications enthousiastes de plusieurs auteurs Américains, nous avons entrepris l'étude du traitement peroral de la vaginite à Trichomonas à l'aide d'aminotrozol (acétyl-amino-2, nitro-5 thiazol). Nos résultats furent publiés ailleurs. Nous n'en rappelons que les conclusions.

a) Une première série de malades fut traitée par la voie orale uniquement. Les conjoints reçurent  $3 \times 100$  mg d'aminotrozol par jour. Après une cure de 10 jours nous obtîmes 12% de guérisons parasitaires chez les femmes traitées de la sorte.

b) Dans une seconde série de malades des tablettes vaginales renfermant 50 mg d'aminotrozol, furent ajoutées à la cure perorale précitée. Ce traitement combiné nous donna 38% de guérisons parasitaires.

Il découle de cet essai que les résultats du traitement peroral sont décevants. En associant un traitement local à la cure perorale, on peut améliorer le taux des guérisons. Ces conclusions rejoignent celles des auteurs anglais.

Vu le grand intérêt pratique que présenterait la possession d'un antitrichomonasique spécifique et actif par voie générale, nous avons poursuivi nos recherches cliniques avec deux dérivés de l' amino-2,

nitro-5 thiazol, synthétisés à cet effet le benzoylamino-2, nitro-5, thiazol et le  $\alpha$ -thénoylamino-2, nitro-5, thiazol. Les lecteurs s'intéressant aux aspects chimiques et pharmacodynamiques de la question, pourront trouver de plus amples détails dans les travaux de CUCKLER et de BUU-HOI.

Le benzoylamino-2, nitro-5 thiazol, expérimenté sur l'animal, s'est révélé sensiblement plus actif et en même temps moins toxique que le dérivé acétylé correspondant. Aux doses perorales de 100 à 900 mg/24 h la tolérance en est parfaite chez l'homme. Par contre, il semble exister dans à peu près 15 % des cas une intolérance aux ovules. Il suffit presque toujours d'en avertir la malade pour qu'elle continue, nonobstant l'irritation le plus souvent passagère, l'application des ovules.

Posologie : chacun des conjoints prend 3 comprimés dragéifiés par jour ( $3 \times 100$  mg) durant 14 jours. En plus, la malade introduit chaque soir un ovule (50 mg) dans le vagin durant 12 jours. Les rapports sont proscrits et on demande à la malade de s'abstenir d'irrigations vaginales. Une semaine après la fin de la cure la femme est contrôlée : on recherche le *Trichomonas vaginalis* à frais (microscope à contraste de phases) et sur frottis coloré (PAPANICOLAOU). Les résultats d'un seul traitement combiné sont résumés dans le tableau I.

Tableau I

	Nombre de cas	Cas avec symptômes	Cas sans symptômes
<i>Trichomonas</i> symptomatique	24	11	6
<i>Trichomonas</i> asymptomatique	18	—	4
Total	42	—	10

Le  $\alpha$ -thénoylamino-2, nitro-5 thiazol possède une activité in vitro supérieure à celle des dérivés acétylé et benzoylé. Sa toxicité chez l'animal est négligeable. Aux doses testées (300-900 mg dd. per os) la toxicité du produit chez l'homme est nulle. Le produit fut employé par la voie orale uniquement, chacun des époux ingérant  $3 \times$  dd 1 comprimé renfermant 100 mg de substance active durant 14 jours. Proscription des rapports sexuels ainsi que d'irrigations vaginales. Contrôle comme pour le dérivé précédent. Les résultats obtenus à l'aide d'une seule cure vaginale se retrouvent dans le tableau II.

Tableau II

	Nombre de cas	Génération symptomatique	Génération post-mortem
Trichomonase symptomatique	17	5	2
Trichomonase asymptomatique	13	—	3
Total	30	—	5

Nous concluons de cette étude comparative que ni le dérivé benzoylé, ni le dérivé thénoylé ne représentent une acquisition réellement efficace pour le traitement de la Trichomonase vaginale.

Nous nous sommes attachés à savoir pour quels motifs les dérivés de l'amino-2, nitro-5 thiazol qui sont cependant de puissants anti-trichomonasiques *in vitro* échouent en clinique. Nous croyons pouvoir retenir deux hypothèses susceptibles d'expliquer ce phénomène. a) Quoique les dérivés se retrouvent dans le sérum, les concentrations sanguines de substance active pourraient être situées au dessous de la dose létale pour le parasite. C'est ce que nous avons contrôlé à l'aide de la chromatographie ascendante sur papier (tableau III). Nous

Tableau III

Produit	Dose parml (mg/ml)	Léues ( $\gamma$ /ml)	Fèces ( $\gamma$ /mg)	Sérum ( $\gamma$ /ml)
Acétylamino-2, nitro-5 thiazol	300-900	nég.		< 100
Benzoylamino-2, nitro-5, thiazol	300-900	nég.	300-600	< 30

avons trouvé que le taux sanguin du dérivé acétylé, suite à l'ingestion journalière de doses de 300-900 mg, reste très inférieur à 100  $\gamma$  d'aminotrozol par ml de sérum, chiffre qui, d'après les travaux de CAVIER c. s. représente la dose létale après un contact *in vitro* de 6-24 heures, de sorte que l'hypothèse formulée nous semble admissible. b) Une autre possibilité pourrait résider dans le fait que le produit ingéré se métabolise, donnant naissance à des substances dont l'activité spécifique serait plus faible. Un argument qui plaide en faveur d'une telle hypothèse est le suivant. Quelque nous n'ayons jamais pu

mettre en évidence dans les chromatogrammes urinaires, provenant de malades ayant ingérées des fortes doses du dérivé benzoylé (900 mg) un spot correspondant au niveau prévu pour cette substance ( $R_f = 0.8$ ) nous avons souvent trouvé une tache brunâtre prenant une coloration jaune aux vapeurs d'ammoniaque et située au bas du chromatogramme. Le  $R_f (= 0.15)$  de cette tache exclut la présence de benzoylamino-2, nitro-5 thiazol tel quel mais, comme la coloration au contact de l'ammoniaque est caractéristique des dérivés de l' amino-2, nitro-5, thiazol, nous croyons nous trouver en présence d'un dérivé de l' amino-2, nitro-5 thiazol.

### Résumé

Les auteurs discutent les résultats cliniques du traitement peroral combiné (peroral et local) de la Trichomonose vaginal à l'aide de trois dérivés de l' amino-2, nitro-5, thiazol. Ceux-ci sont décevants tant au point de vue de la guérison symptomatique que parasitaire. Ils essayent d'expliquer la discordance existant entre les résultats cliniques d'une part et des études *in vitro* d'autre part.

### Summary

The authors discuss the clinical results of combined treatment (oral and oral) of vaginal trichomoniasis with three derivatives of 2-amino-5-nitrothiazol. They are disappointing as far as the symptomatic and the parasitic cures are concerned.

The authors try to explain the discrepancy between *in vitro* tests and clinical results.

### Zusammenfassung

Die Autoren diskutieren die klinischen Resultate der kombinierten oralen und lokalen Trichomonasbehandlung mit Derivaten von Amino-2 Nitro-5 Thiazol. Die Resultate sind unbefriedigend.

Service de Gynécologie, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Canada

## Traitement de la trichomonase chez la femme par un nouveau dérivé de l'imidazole

Treatment of Trichomoniasis in the Female with a New Imidazole Derivative

Behandlung der Trichomonas der Frau mit einem neuen Imidazolderivat

LISE FORTIER

Qu'un gynécologue de peu d'expérience s'attaque à un problème aussi épineux que celui des vaginites à trichomonas peut sembler présomptueux. Mais il ne faut pas oublier qu'à titre de derniers venus dans une ville, nous récoltrons dans nos cabinets de consultation tous les cas de trichomonase que nos aînés ont traités sans succès. Aussi sommes nous désireux d'essayer tous les nouveaux produits, les autres ayant été utilisés en vain.

Celui dont nous parlerons aujourd'hui est le 8823 R. P., ou Flagyl, un nouveau dérivé de l'imidazole i.e. l'hydroxy 2 éthyl-1 méthyl 2 nitro-5 imidazole, dont la toxicité algue chez les souris est très faible, la dose létale 50 % étant de 4,3 g/kg per os. L'administration quotidienne per os chez le chien à dose de 100 mg/kg et chez le rat à dose de 50 mg/kg pendant un mois n'a produit aucune anomalie constatable.

Le 8823 R. P. est actif sur les cultures de trichomonas vaginalis à 1 p. 400 000 n'a aucune action sur le *Candida Albicans* même à 1 p. 1000 et ne semble aucunement nuire au bacille de Doderlein. In vivo, si on applique la méthode d'inoculation de Lynch et ses collaborateurs en injectant 0,5 ml de culture pure sous la peau dorsale des souris, on constate la formation de collections purulentes infestées de trichomonas. Mais si ces souris reçoivent du 8823 R. P. tout de suite après et une fois par jour pendant quatre jours à dose de 12 mg/kg il n'y a pas de formation d'abcès et on ne retrouve pas de trichomonas dans les frotts.

Les dosages colorimétriques et biologiques ont montré que chez le rat, 10 à 15 % du produit s'élimine dans l'urine en 48 heures.

L'usage de ce médicament chez l'être humain a été fait pour la première fois par DUREL et ses collaborateurs au début de 1959 et ils en ont publié les résultats dans un communiqué présenté à la Société Française de Gynécologie. Ces résultats avaient semblé des plus encourageants, le médicament étant efficace dans le traitement de la trichomonose urogénitale par voie orale.

Pour poursuivre l'expérience commencée par DUREL et ses collaborateurs, nous avons utilisé le 8823 R. P. dans les cas de trichomonose vaginale qui se sont présentés à la clinique de gynécologie de l'hôpital Notre Dame. A cause du peu de temps dont nous avons disposé le médicament ne nous étant parvenu qu'au mois de juin, ce travail est nécessairement un exposé préliminaire.

### *Méthode*

Un examen à l'état frais des sécrétions vaginales a été fait chez toutes les patientes se plaignant de leucorrhée verdâtre et de prurit vaginal. Si l'examen était positif, on demandait à la patiente de nous amener son partenaire sexuel, s'il y en avait un, afin de l'examiner et de le traiter. Sur les 39 cas, 7 des partenaires masculins étaient infectés et furent traités avec succès.

Dans une première série, 31 patientes reçurent 250 mg de FLAGYL deux fois par jour par voie orale et 500 mg par jour par voie vaginale pour 10 ou 20 jours. Dans une seconde série, huit autres patientes reçurent 500 mg par jour par voie vaginale seulement pendant 10 ou 20 jours. Par la suite les patientes furent revues à intervalle de 2, 4 6 8 12 semaines. Si les frotis étaient négatifs, une culture était faite en milieu consistant en un bouillon de peptones additionné de la viande hachée qui a servi à le préparer. Les patientes n'étaient considérées guéries que si les cultures étaient négatives.

### *Résultats*

Toutes les patientes traitées par voie vaginale et orale ont été guéries sauf les cas no 8, 30 et 31 qui ne sont pas revenus pour contrôle et les cas no 9 et 29 qui n'ont eu qu'un seul contrôle après deux semaines de traitement, le recul du temps n'étant pas suffisant pour les considérer comme guéris.

Huit des patientes eurent des contrôles jusqu'à 12 semaines après

Tableau I

No des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de louches trichomonas		Dose orale	Traitement par B613 S. P.		Dose
			Plaque	Culture		Dose	Dose vaginale	
1	1 année	Vaginite à trichomonas	nég.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
2	1 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
3	4 ½ ans	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
4	2 ans	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
5	3 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
6	2 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
7	5 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
8	5 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
9	6 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
10	2 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
11	plusieurs mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
12	3 ans	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
13	8 jours	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
14	plusieurs mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
15	6 mois	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
16	quelques semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
17	15 jours	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
18	1 an	Vaginite et urétrite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
19	6 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	13 j.
20	15 jours	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
21	8 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
22	3 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.

Pharmacopée pour trichomonas										Observations	Résultats
2 semaines		4 semaines		6 semaines		8 semaines		12 semaines			
Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.		
nég.	nég.	-		nég.	nég.	-	-	nég.	nég.	Mari traité pour urétrite	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	-						Mari traité pour urétrite Chez elle, échec par voie vaginale seule	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	-		Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.			nég.	nég.			Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.					Mari traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.			-				Vagin sec	Guérison
	-					-	-	-		N'est pas revenue pour contrôle	-
nég.	nég.							-		Vagin normal	
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			-		Leucorrhée persiste sans trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	Parasitaire traité pour urétrite à trichomonas	Guérison
										Vagin normal	
										Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.							Echec par la voie vaginale seule	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.			nég.	nég.	Vagin normal	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.					Vagin sec	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.	nég.	nég.			Leucorrhée sans trichomonas	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.							Vagin sec	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.					Vagin sec	Guérison
nég.	nég.			nég.	nég.			nég.	nég.	Vagin sec	Guérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.					Vagin sec	Guérison



Tableau I (Suite)

No des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de laboratoire trichomonas		Dose orale	Traitement par BG2 R. P		
			Frottis	Cultures		Durée	Dose vaginale	Durée
23	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
24	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
25	3 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	—	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	10 j.
26	2 ans	Vaginite à trichomonas	pos.	—	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
27	18 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	—	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
28	8 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
29	3 semaines	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
30	2 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	—	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.
31	6 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	—	250 mg 2 f. p. j.	10 j.	500 mg	20 j.

Tableau II

No des cas	Durée de la maladie	Diagnostic	Examen de laboratoire trichomonas		Traitement par BG2 R. P	
			Frottis	Cultures	Dose vaginale	Durée de traitement
I	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
II	6 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
III	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
IV	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
V	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
VI	1 année	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	10 jours
VII	plusieurs mois	Vaginite à trichomonas	pos.	pos.	500 mg	20 jours
VIII	2 mois	Vaginite à trichomonas	pos.	neg	500 mg	10 jours

le début du traitement, 8 jusqu'à 8 semaines, 17 jusqu'à 6 semaines.  
Ces contrôles se montrèrent toujours négatifs.

Examen pour trichomonas										Observations	Résultats
1 semaine		4 semaines		examen		8 semaines		12 semaines			
Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.		
nég.	nég.	nég.	nég.	-	-	-	-	nég.	nég.	Vagin sec	Gatérison
nég.	nég.	-	-	nég.	nég.	-	-	-	-	Vagin sec	Gatérison
nég.	nég.	nég.	nég.			nég.	nég.	-	-	Vagin sec	Gatérison
nég.	nég.	nég.	nég.		-	nég.	nég.	-	-	Vagin sec	Gatérison
nég.	nég.	-	-	nég.	nég.			nég.	nég.	Vagin sec	Gatérison
nég.	nég.	-						nég.	nég.	Vagin sec	Gatérison
nég.	nég.	-						-		Vagin sec	Gatérison
		-		-						N'est pas revu pour contrôle	-
								-		N'est pas revu pour contrôle	-

Examen pour trichomonas										Observations	Résultats
2 semaines		examen		examen		8 semaines		12 semaines			
Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.	Pos.	Nég.		
nég.	pos.	nég.	nég.	nég.	pos.			nég.	pos.	Dans la culture, présence de trichomonas; vagin sec	Echec ou réinfection
nég.	pos.					pos.	pos.			Réalisé su traitement mixte, voie orale et vaginale	Echec
										N'est pas revu pour contrôle	-
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			Vagin normal	Gatérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			Leucorrhée fortement diminuée sans trichom.	Gatérison
nég.	nég.	nég.	nég.							Vagin normal	Gatérison
nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.			Leucorrhée persiste sans trichomonas	Gatérison
nég.	pos.	nég.	pos.			nég.	pos.			Réalisé su traitement mixte voie orale et vaginale	Echec

Dans la deuxième série, celle des patientes qui reçurent un traitement par voie vaginale seulement, il y eut deux échecs francs et un

autre échec qui pourrait être une réinfection, la culture ou les frottis demeurant positifs. Une patiente ne s'est pas présentée pour contrôle trois patientes eurent des tests négatifs après huit semaines et une après quatre semaines.

Les cas d'échec II et VIII furent retracés et reçurent par la suite une médication par voie orale et vaginale et actuellement ne présentent plus de trichomonas ni dans les frottis ni dans les cultures.

### *Discussion*

Nous avons été enthousiasmés par les résultats obtenus avec ce médicament. Les seuls échecs furent ceux où la seule médication vaginale fut utilisée. Ceci nous porte à croire qu'il y avait, dans ces cas, des foyers infectieux extravaginaux. Nous pensons, en particulier, à une patiente qui présenta en même temps que les premiers signes d'une vaginite à trichomonas des signes de cystite, que nous suivîmes pendant un an sans succès et qui, bien que n'ayant aucune activité sexuelle, était continuellement réinfectée et dans l'urine de laquelle nous avons trouvé, à quelques reprises, du trichomonas. Cette patiente a été et reste guérie depuis qu'elle a reçu Flagyl.

Aucune des patientes ne s'est plainte d'intolérance digestive ou d'autres effets secondaires. En raison de ces succès nous continuerons l'expérience et nous avons l'intention de tenter de guérir les vaginites avec la seule médication orale.

### *Résumé*

L'auteur été enthousiasmée par les résultats obtenus avec le RP 8823. Elle traita avec succès 31 cas d'urétrites et de vaginites à *Trichomonas vaginalis* par l'administration combinée, orale et vaginale, de ce médicament. Le traitement par voie vaginale seule, appliqué dans 8 cas de vaginite à *Trichomonas*, entraîna 4 succès et 4 échecs.

### *Summary*

The author was impressed by the results obtained with RP 8823. She successfully treated 31 cases of *T. vaginalis* urethritis and vaginitis by the combined oral and vaginal route, and treated 8 cases of *T. vaginalis* vaginitis by the vaginal route only with 4 failures and 4 cures.

### *Zusammenfassung*

31 Patientinnen mit *Trichomonas vaginalis* und *Trichomonas urethritis* wurden erfolgreich mit dem Präparat RP 8823 oral-vaginal behandelt.

# Bibliography of Parts Three and Four

## Bibliographie des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> parties

## Literatur zum dritten und vierten Teil

### SYMPOSIUM SUR LES URÉTHRITES NON-GONOCOCCIQUES

Mosco 1954 vol. 1, p. 101 (Masset, Paris 1957)

### SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES INFESTATIONS À TRICHOMONAS

Reims 1957 vol. 1, p. 381 (Masset, Paris 1958)

ACKERMAN, A. *Derm. Z.* 71 132 (1935).

ALLEN, E. *Amst. J. Obstet. Gynec.* 30. 565 (1935). - *Amer. J. Surg.* (1936). - *Amst. J. Obstet. Gynec.* 45/ 246 (1943). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 51 387 (1946).

ALLEN, E. AND BOTLER, S. *Amst. J. Obstet. Gynec.* 51 387 (1946).

ALLMON, G. G. *Sci. Amer. J. Med.* 36 82 23 (1943).

APPELLACH, E. AND LEFF W. A. *J. amer. med. Ass.* 138, 119 (1948).

ARCHAWEK, M. AND SAMDA, M. *Urologia* 13 255 (1943).

BALME, J. *Les infestations à trichomonas*, p. 352 (1957). *Bull. Sc. le Gynec.* 28 222 (1958).

BANDER, J. BOOTHWOOD, A., HADGE, E.; LEWINGTON, W.; LISTER E. AND FLARUM, D. *J. Brit. med. J.* 1160-62 (1957).

BARRETTO, M. P. FILHO, Z. M.; OLIVEIRA, P. M. W.; ALMEIDA, J.; SAOUE, J.; OYMARADA, J. AND VILA, E. *Rev. Am. Med. bras.* 4 126 (1958).

BATZEL, H. *Derm. Wochs.* 115 49 (1942). *Z. Urol.* 5 224 (1952). *Zbl. Gynäk.* 7 246 (1952). *Derm. Wochs.* 136 57 (1957). *Rapport Sci. de Dermatologie, Erlangen* 28 juin (1957). *Gynec. pres.* 8 361 (1957). *Les infestations à Trichomonas*, p. 21 (1957).

BAYM, H. C. *Med. Clin. N. Amer.* 42 263-65 (1958).

BEDOTA, J. M. *Gynec. pres.* 8 403 (1957). *Gynec. pres.* 8 413 (1957). *Trichomonas sexualis humana*. (Facta, Valencia 1957).

BEDOTA, J. M. AND FIER OBITO, J. M. *Gynec. pres.* 9 97 (1958).

BEDOTA, J. M. AND RICO, G. *Geburtsh. Frauenheilk.* 10 989 (1958).

BEDOTA, J. M., RICO, G. AND RICO, L. R. *Geburtsh. Frauenheilk.* 8 990, 991 997 (1956).

BURMAN *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* 12 641 (1908).

BERG, B. AND MILETIC, M. *Zborn. Rad. Inst. Fiol. (Beograd)*. *Tricleg Kongr. Ginek. Jugosl.* (1954).

BURKE, S. *Med. Ann. D. C.* 22 17-22 (1953).

BLAND, P. B. et al. *Amst. J. Obst. Gynec.* 32 835 (1936). *J. amer. med. Ass.* 115 1013 (1940).

BLAND, P. B. AND RAKOFF A. E. *Vida nova* 37 407 (1936).

BONESTELL, J. *Pediatr.* 22 511 (1936).

BORDO *Werk. Verh. Dermat.* 3 34 (1957).

BODIN, A. *Dixième Obster. and Gynec. Practice* Vol. 2. (Heinemann, London 1955).

BRADY L. AND RIED, R. D. *Amst. Surg.* 115 840 (1942).

BAEREN, ex. par SEM. in *Stomat. Ich.* 49 1 (1941).

BREWER, J. L.; HALPERN, B. AND THOM, A. *J. Amst. J. Obstet. Gynec.* 74 831 (1957).

- BORNEY S. R. M., CATTERALL, R. D. AND WILLIAMSON, M.: *Brit. med. J.* 1 78-80 (1955).
- BOU-HOJ, N. F., XUCONG, N. D. AND ZAJDELA, F.: *Bull. Soc. Chén. Pr.* 11 12 1591 (1955).
- BUDYON, L.: *Obstet. Gynec., N. Y.* Vol. 12, 6 (1958).
- BYKOWSKY AND GOOCHAMSKY *Arch. Mal. vénér.* 30 92 (1935).
- CANDIANI, G. B.: *La Trichomonias vaginalis*, p. 172 (Salpetra, Florence 1953). *Rev. Obstet. Gynec.* Vol. VIII, 2 101 (1953).
- CARROW, L. A.: *Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch.* 22 326-29 (1955).
- CARROW, R. B.: *Urol. cutan. Rev.* 51 23 (1957).
- CATTERALL, R. D.: *Les Infestations à Trichomonas*, p. 355 (1957).
- CATTERALL, R. D. AND NICOL, C. S.: *Brit. med. J.* 2 29-31 (1957).
- CATTERALL, R. D. AND WILLIAMSON, M.: *Brit. J. vener. Dis.* 31 119-23 (1955).
- CAVIER, R., SAYEL, J. AND RUCART, G.: *Les Infestations à Trichomonas*, p. 323 (1957).
- CHAPPAZ, G.: *Biol. vég.* VII, 116: 86 (1946). - *Bull. Acad. nat. Méd.* 1 and 2 III (1955).
- Les Infestations à Trichomonas*, p. 161 (1957).
- CHAPPAZ, G. AND CHATELIER, X.: *Vaginites à Trichomonas*, p. 134 (Doën, Paris 1951).
- COUTER, W. E. AND SILVA-INGRUBIA, H.: *Acta Venereol.* 51 23 (1952).
- COUTER, W. E. AND VARGAS-SALAZAR, R.: *Brit. J. vener. Dis.* 34 109-20 (1948). - et al. *Rev. Chil. urol.* 15 48 (1952). - et al. *Brit. J. vener. Dis.* 28 97 (1952). - et al.: *Brit. med. J.* 2 885 (1953). - et al. *Urol. cutan. Rev.* 55 148 (1951).
- COCKLER, A. G.; KUPFERBERG, A. H. AND MILLMAN, H.: *Antibiot. Chemother.* N. Y. 5: 540 (1955).
- COUTER, A. J.: *J. Amer. med. Ass.* 74 1706 (1920).
- COTTERY, E. J. R.: *Practitioner* 174 222-24 (1955).
- D. VIL, C. H.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 18 196 (1924). *J. Amer. med. Ass.* 157 126 (1955).
- DELLAN, Ann.: *Obstet. Gynec.* 61 281 (1939).
- DEL CASTELLO, A. GALLI, M.: *J. clin. Endocrin.* 9 1362 (1949).
- DENDON, J. E.: *Northw. med. J.* 54 992 (1955).
- DEFOOTER, L. C. R.: *Soc. frang. Gynec.* 28 53 (1958).
- DEICHIDES AND KIRCHSTEIN cit. per SANC, *Symp. de Reims* (1957).
- DEKELL, *Pneumology* 26 531 (1934). - 51 178 (1939). 54 101 (1942). - 55 134 (1943).
- DOCK, G.: *Med. News* (N. Y.) 65 690 (1894).
- DONNÉ, A.: *C. R. Acad. Sci.* 3 385 (1836).
- DOWLOP, E. M. C., PHILLIPS, E. AND WITT, J. F.: *Brit. J. vener. Dis.* 34 57 (1958).
- DUREL, P.: *Prophyl. Santé. Soc.* 26 *Médec.* 48-63 (1954). *Bull. Acad. Méd.* 3 and 4 65 (1954). *Gynec. pédi.* 6 (1957). *Les Infestations à Trichomonas*, p. 114 (1957). *Gynec. pédi.* 2 459 (1957).
- DUREL, P. AND ROCHON, V.: *Gynec. pédi.* 8 381 (1957).
- DUREL, P., ROCHON, V., SIBOURAY, A. et BOWEN, L. S.: *C. R. Soc. frang. Gynec.* 19 janvier (1959).
- ELDER, C. A.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 45 1054 (1942).
- ESCOMEL, *Presse méd.* 48 172 (1940).
- FELICION, R. T. AND EDGERTON, C. S.: *Virginia med. Monthly* 77 643 (1950).
- FEDERBERG, J. G. AND WHITTINGTON, M. J.: *J. clin. Path.* 10 327 (1957).
- FED, L. G.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 65 1330 (1953).
- FED, L. G. AND FETTER, T. R.: *J. Urol.* 80 72-74 (1958).
- FED, L. G. AND COL.: *Brit. J. vener. Dis.* Vol. XXXI, 4 Dec. (1956). *J. Urol.* 75 711 16 (1956). *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 24 195 (1944).
- FILLER, J. W.: *Int. Rec. Med.* 168 357 59 (1955).
- FRIED, L. F.: *S. Afr. med. J.* 22 223-26 (1948).

- GARCIA, R. A.: *Rev. méd. Cuban* 50 428 (1959).
- GARDNER, H. L. AND DUKER, C. D. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 69 962 (1955). - *Obstet. Gynec.*, N. Y. 2 391-96 (1956).
- GARDUCHI, J. F.; THOMAS, R. K.; WILSON, L. R.; SODERBERG, J. G.; HERTWORK, B. R. AND FAN, S. Y. *Antibiot. Chemother.*, N. Y. 5 490-495 (1953).
- GRADY, T. G. *Mississippi Doct.* 55 213-14 (1956).
- GARDOLATT, R. B. *West. J. Surg.* 55 135 (1945).
- GREEN, R. J. *Antibiot. Chemother.*, N. Y. 2 119-22 (1952).
- GRODINSKY, J. P. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 16 870 (1938). - *J. Amer. med. Ass.* 96 1862 (1931). *Year Book of Obst. Gyn.* p. 434 (1942). *Year Book of Obst. Gyn.* pp. 407-410 (1950).
- GOODALL, J. *Obstet. Gynec. belt. Emp.* 45 997-608 (1938).
- GRINGER, Z. *Heim-Gesch.* 7 1-8 (1947).
- GRINER, W. A. *J. Urol.* 76 83 (1956).
- HANCOCK, J. M.; DEBORA, A. AND MCGARROW, J. E. *J. Mich. med. Soc.* 55 888 (1954).
- HARVEY, A. H. *Non gonococcal urethritis*. (Livingstone, Edinburgh 1950).
- HARVEY AND RAYCLIFFE, J. *Prenat.* 23 225 (1957).
- HEN, R. *Klin. Woch.* 44 1937 (1933). *Klin. Woch.* 14 240 (1935). *Gynak. Obstet.* 54 191 (1936). *J. Egypt. med. Ass.* 21: 813 (1938).
- HENRY, G. F. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 29 465 (1933).
- HENDER, W. H. V.; BAILEY, F. A. AND FARLEY, W. W. *Antibiot. med.* 4 31-34 (1957).
- HOFMAN, O. *Zbl. Gynäk.* 40 4-15, 113-118 (1916).
- HINDLEY, J. M.; DEER, W. R. AND HADDOCK, J. W. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 60 977 (1950).
- IGER, J. AND KUPFERMAN, R. J. *Int. Rev. Med.* 168 723-30 (1955).
- JILA, J. *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.* 172 310-329 (1958).
- JILOVIC, O. AND RODOVA, H. *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.* 144 338 (1942).
- JORDON, G. *J. Prenat.* 23 369-379 (1942).
- JORDON, G. AND KUPFERMAN, A. B. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y. 47 390-92 (1948).
- JORDON, G. AND MATHE, R. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 55 852 (1946).
- KARLSTADT, K. J. *Sch. med. J.* 29 939 (1936). - *Amer. J. Surg.* 45 216 (1940). *West. J. Surg.* 54 61 (1946). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 61 229 (1951). *Poengrad. Med.* 9 220 (1951). *Sch. med. J.* 51 625 (1950).
- KATONICKA, Bull. Soc. Path. exot. 17 216 (1924).
- KRAM, B. H. *Amer. Obstet. Gynec.* 70 397 (1955).
- KRAM, B. H. AND D. R. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 4 155 (1954).
- KRAM, B. H. AND WELD, J. *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y. 89: 218 (1955).
- KRETEL, H. *J. Gynec. publ.* 8 423 (1957). *Les Inférences à Trichomonas*, p. 151 (1957). *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.* 172 310 (1958).
- KRETEL, H. J. AND NEUMANN, *Zbl. Gynäk.* 54 1352 (1955).
- KRESEL AND THOMSON *Schw. Med. J.* 27 133 (1938).
- KRESEL, THOMSON AND WILSON *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y. 74 735 (1940).
- KING, A. J. AND GALLAGHER, B. *Lancet* 1 916 (1946).
- KING, A. J. AND MARALLI, de. *Pocover*.
- KING, A. J. MARALLI, N. AND PRICH, I. N. O. *Lancet* 2 18 (1936).
- KUHLING *Gynec. Obstet.* 29 116 (1934).
- KUTNER, R. W. AND DUNCAN, C. J. *Obstet. Gynec.*, N. Y. 4 135 (1954).
- KWITIC, P. S. A. 9 648 (1949). *B. A.* 10-11 751 (1949). - *B. A.* 4 354 (1953). - *B. A.* 1 19 (1954). *Zborn. Rad. Inst. Fiziol. (Pocover)*. II. *Kongr. znan. gla. Jug.* 1954 B, 1 (1954). *Arch. Gynäk.* 124 410 (1957).

- ARNO, E. M. G. *J. Mich. med. Soc.* 53 749 (1954).
- KUPFERBERG, A. B., JORDAN, G. AND SPRINCK, H. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* 47 304 (1948).
- KUPFERBERG, A. B., SINGER, H. O.; LAMMON, G., LEVY, L. AND ROMANO, A. H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 56 1006 (1953).
- KÖNIG, J.: *J. Micrographia* 8 317 (1884).
- LAMMLOW, J., KANG, T. AND PLEPSTE, N. *Ann. Soc. belge. Méd. trop.* 44 183 (1954).
- LANCELEY, F. *Brit. J. vener. Dis.* 29 213-17 (1953).
- LANCELEY, F. AND MCENTEGART, M. G. *Lancet* 1 668 (1953).
- LAW, W. R.; ISRAEL, S. L. AND PRITZ, M. A.: *Obstet. Gynec., N. Y.* 11: 352 (1958).
- LEE, A. F. R. AND KEEFER, W. S. *Northw. Med. (Seattle)* 53 1227-30 (1954).
- LEOPOLD, S. U. S. *armed Forces med. J.* 4 263 (1953).
- LEWIS, B. AND CAROL, G.: *J. Urol.* 19 337 (1928).
- LITTON, W. G. AND LITTON, W. A. *J. Obstet. Gynec. belg. Emp.* 46 477 (1939).
- LOTEAU, J. *Bol. Inst. Clin. quet. (B. Abres)* 4 295 (1928).
- LYNCH, J., HOLLEY, B. C. AND MAROTON, J. *Antibiot. Chemother. N. Y.* 9 Sept. (1955).
- MAGARA, M. *Gynec. pers.* 6 (1957).
- MAGARA, M., ARNO, E. AND YOKOCHI, E. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* Vol. 8, 2 March (1953).
- MAGARA, M.; NITTONO, H. AND SENDA, T. *Antibiot. Med.* Vol. 1 7 (1955).
- MAGARA, M., YOKOCHI, E., SENDA, T. AND ARNO, E. *Antibiot. Chemother., N. Y.* 4 483 (1954).
- MALLON, M. L. AND SKELLEY, H. W. *Arch. Biochem.* 3 306-14 (1956).
- MCCULLAGH, W. M. H. C. R. Soc. franc. Gynec. 1 50 (1956). *Lancet* 1 698 (1953).
- MCVY, L. V., LARID, R. L., FLAMAGAN, J. R. AND SPACHT, D. H. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* 72 674-5 (1949).
- MOORE, S. F. J. AND SNOWSON, J. W. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 68 974 (1954).
- MORGAN, J. *Parasit. Suppl.* 27 16 (1941). *J. Parasit.* 31 8 (1949). *Bovine Trichomoniasis*. (Burgess, Minneapolis 1944).
- OTTOLINGHOFF-PRATT, G. F. *Les Infestations à trichomonas* p. 129 (1957).
- NICOL, C. S. *Brit. J. vener. Dis.* 34 192 (1958).
- NICOL, C. S., GALLAGHER, E. AND ARNO, A. J. *Brit. J. vener. Dis.* 28 142 3 (1952).
- NIJHOF, H. AND SCHROEDER, Z. *J. Biochem. (Tokyo)* 39 321 331 (1953).
- PAL, H. R. AND SCHWARTZ, S. L.: *J. med. med. Ass.* 162 268 (1956).
- PATTON, R. A. *N. Y. St. J. Med.* 37 41 (1937).
- PEREZ, M. L. AND BLANCHARD, O. *Trichomonas vaginalis* p. 173. (El Ateneo, Buenos Aires 1944).
- PERL, G.; GUTTMAN, A. F. AND RAGGASINI, H. *Obstet. Gynec., N. Y.* 7 128 (1956).
- PERIN, L. H. AND SUNDHOLM, R. *Rapport Journees Dermat.* p. 364-67 Lyon, 26-27 mai, 1951.
- PETRE, Thème (Algiers 1953).
- PETER, R. *Prometheus-Verlag* p. 136 Prague 1945. *Les Infestations à Trichomonas* p. 155 (1957). *Gynec. pers.* 6 431-44 (1957).
- PETER, R. AND JIROVEC, O. *Prometheus-Verlag* p. 135, Prague 1945. *Proph.* 1 102 285 (1954).
- PLENTZ, A. A. GRA, M. J., NELSON, R. D. AND DALALI, S. J. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 71 116 (1958).
- POCNER AND KOCILAKOW. *Edil. Tormak. Trid. Centre Econ. et Calc. France-U.R.S.S.* (1952).
- PAIDEE, H. D. AND LI, G. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 65 166-9 (1953).

- RADDE, J. B. *Can. Med.* 4 1111 13 (1957).
- RAKOFF A. E.: *Amer. Obstet. Gynec.* 42 267-80 (1947).
- RAY J. L. AND MADDOCK, G. M. *West. J. Surg.* 64 381 (1956).
- READ C. H. AND ROTHMAN, A. *Amer. J. Hyg.* 61 249-260 (1955).
- REICH, W. J. NICHITOW M. J. RUDENSTEIN, H. W. AND DORWALD, A. M.: *Illinois med. J.* 104 278-9 (1955).
- REIN, L. W.: *Arch. Surg., Chicago* 77 833-58 (1956).
- REV. *Gynec. Obstet.* p. 274 (1934).
- ROHMERT M. *Dtsch. med. Wschr.* 45 546 (1935). - *Zbl. Gynäk.* 60 567 (1936).
- ROGERS, C. S. BELLOTT C. B.; PAUL, M. F. YORCHESCO, J. A. AND GEYER, G. *Antibiot. Chemother.*, N. Y. 6 231-43 (1956).
- ROLAND, M. YEFREYEV E. C. AND LEBRARY W.: *Obstet. Gynec.*, N. Y. 7 459-61 (1956).
- ROTH, R. B.: *J. vener. Dis. Inform.* 25 163-66 (1944).
- SALMONY, J. H. *Amer. med. Sci.* 55 371 (1868).
- SAMPSON TRIN. Soc. port. Derm. Vener. 13 235 (1955).
- DON SANTON AND ZAGORY *Am. herp. Genet.* 14 157 (1945).
- SCHAW-HIDENBERG AND KERNEL. *West. J. Surg.* 60 563 (1952).
- SCHMIDT AND KANDLER *Arch. Gynäk.* 127 362 (1926).
- SCHROEDER, R.: *Zbl. Gynäk.* 45 410 (1957).
- SEIDLA AND IDES *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 2 1848 (1953).
- SINGLET A. *J. Méd. Chir. prat.* 9 399-403 (1939).
- SMIT, C. *Les Infestations à Trichomonas*. pp. 233-36 (1957). - *Protoc. n°* 77 (1940).
- SMIT, C. AND PETROVIC Z. *Gb. SSV. Ser. kol.* (1952).
- SOREL, C. *J. Urol.* 54 109-17 (1952).
- STANLEY, R. M. FRO, L. G. AND RAKOFF A. E. *J. Parasit.* 26 Suppl. 22 (1940). *Amer. J. Hyg.* 42 276 (1941). *Amer. J. Hyg.* 45 529 (1943).
- STEIN, I. F. quoted by TRIMBLE, R. E. (1943).
- STEIN, I. F. AND COPE, E. J. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 22 368 (1931). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 25 819 (1933).
- STEWART H. C.; HUGHES, W. R. THOMAS, R. G. AND NIXON, W. C. W. *Lancet* 2 1028 (1957).
- STRAIN, R. E. *J. Urol.* 54 483 (1945).
- SWARTZWILDER, J. C.; MULL, J. C. FITE, W. W. AND VILLA, F. *Med. Times* 83 704 (1955).
- Symposium sur le Trichomonas International Record of Medicine Genetal Practic  
Cairo, Sept. & Nov 1955, Vol. 148, No. 9 & No. 11. pp. 551 563, 709-730.
- TRICHASOW *Vener. Venet. Derm.* 30 49-52 (1956).
- TRIERY, M. *Les Infestations à Trichomonas*. p. 370 (1957). *Bull. Soc. Franç. Gynec.* 22 223 (1958).
- TOWLEY W. H. *Tex. St. J. Med.* 51 5-7 (1954).
- TRIMBLE, R. E. *J. Iowa St. med. Soc.* 30 66 (1940). *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y. 47 176 (1941). *J. infect. Dis.* 69 118 (1947). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 44 292 (1947).
- J. Parasit.* 32 573 (1946). *Trichomonas vaginalis and Trichomonas*. p. 103. (Blackwell, Oxford 1947).
- TRIMBLE, R. E. WILSON, M. E.; LONGWELL, S. H. AND LANGFELD, A. A. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 44 292 (1947).
- WAGNER, O. AND HESS, E. *Zbl. Bak., I. Abt. Orig.* 133 310 (1935). *Zbl. Bak., I. Abt. Orig.* 133 373 (1937).
- WALSHLEY L. *Turkey world* May 1950



- WALKER, R. I. GOLDSPEIGER, M. A. AND LAPID M. S. *N. Y. St. J. Med.* 51: 937 (1951).
- WEINER, Z. *Hyg. InfektKz.* 121: 27 (1938).
- WELLSBOM, R. AND LUPPERSBERG, A. B. Publication pending (1959).
- WINKEL, M.; quoted by THOMAS, R. H. (1943).
- WESTPHAL. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* 137: 363-76 (1936).
- WHITTINGTON, M. J. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp.* 58: 398-405 (1951). *Brit. J. vener. Dis.* 33: 80 (1957). - *Brit. Inst. Techn. Vener.* 4: 61-67 (1958).
- WILKES, J. R. AND HEDGECOCK, C. T. *Exp. Parasit.* 31: 143-54 (1954).
- WILLCOX, R. R. *Brit. J. vener. Dis.* 33: 115-17 (1957). - *Acta derm.-vener.* 37: 327-31 (1957). - *Brit. J. vener. Dis.* 35: 35-37 (1959). - *J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp.*, in press (1959).
- WILLI: *Med. Klin.* 1: 520 (1918).
- WIRTHCHAPPEL, S. K. AND JARON, T. L. *J. Protocols* 3: 83-85 (1956).
- WIRTHCHAPPEL, S. K., SALTMAN, P. AND JARON, T. L. *J. Protocols* 3: 86-88 (1956).
- WOODALL, P. S., WALDMAN, E. C. AND WINKLER, C. B.: *Obstet. Gynec.*, N. Y. 6: 283-4 (1956).
- W. YEN: *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.* 141: 411 (1938).
- YANKEA, H. AND JAMES, M.: *C. R. Soc. Exptl. Gynec.* 27: 421 (1956).
- YANG, Y. C. AND LI, T. F. *Chin. J. Obstet. Gynec.* 5: 19-20 (1957).
- YOUNGBLOOD, V. H. *J. Urol.* 70: 926 (1953). - *Urologists Letter Club*, April 15, 1954.
- YOUNGBLOOD, V. H., TOMLIN, E. M. AND DAVIS, J. B. *J. Urol.* 79: 150 (1957).
- YOUNGBLOOD, V. H., TOMLIN, E. M., WILLIAMS, J. O. AND KENNEDY, J. *J. Urol.* 79: 120 (1958).
- ZEROVITZ, E.; EVANS, J. B. AND NIVEN, C. F.: *J. Bact.* 10: 696 (1935).

# RESOLUTION - RÉSOLUTION - BESCHLUSS

## *Resolutions*

Pursuant to the First Canadian Symposium on Non-Gonococcal Urethritis and Human Trichomoniasis held at Notre Dame Hospital on September 21st and 22nd 1959 the delegates from many countries and the participants have adopted, by 87 votes for and 8 against, the following resolution

We are carrying on within the ideas of the First European Symposium on Trichomonas infestations and we stand by the resolution voted for in Reims (May 28-30 1957).

## *Résolutions*

A la suite des journées d'études du Premier Symposium Canadien sur les urétrites non-gonococciques et la trichomonase humaine tenues à l'Hôpital Notre Dame les 21 et 22 septembre 1959 les délégués de plusieurs pays et les participants ont adopté par 87 voix pour et 8 contre la résolution suivante

Nous continuons à marcher dans les idées du Premier Symposium Européen sur les infestations à Trichomonas et nous appuyons la résolution de Reims (28-29-30 mai 1957).

## *Beschluß*

An der Ersten Kanadischen Tagung über die nicht gonorrhoische Urethritis und menschliche Trichomoniasis, welche im Notre Dame Hospital am 21 und 22. September 1959 abgehalten wurde, beschloßen die Vertreter der verschiedenen Länder mit 87 gegen 8 Stimmen folgendes

Wir sind weiterhin der am 1. Europäischen Symposium vertretenen Ansicht über die Trichomonadeninfektion und stützen uns auf den Beschluß von Reims (28.-30. Mai 1957).

The publication of the Proceedings of the Symposium was made possible due to special grants from the Ministry of Health of the Province of Quebec,  
and from Poulenc Ltd. Montreal.

La publication des travaux du Symposium a été réalisé grâce à des octrois spéciaux du Ministère de la Santé de la Province de Québec et de Poulenc Ltée, Montréal.

Die Publikation der Arbeiten des Symposiums konnte dank der Unterstützung durch das Gesundheitsamt der Provinz Quebec und durch diejenige von Poulenc Ltd Montreal durchgeführt werden.

